

Lezione di Reumatologia del 2/10/2013 (1)

Prof:

Sbobinatore: Elena Paiola

Revisore: Maria Lovato

LE MALATTIE REUMATICHE

Le malattie reumatiche tendono a interessare moltissimi organi e apparati per cui il reumatologo deve assolutamente conoscere tutte le patologie internistiche. Vi ho elencato le patologie reumatiche, giusto per capire di cosa si tratta:

- Patologie degenerative e traumatiche – in cui c'è un piccolo overlap con l'ortopedico, ed è importante che il reumatologo le conosca non solo perché può trattarle ma anche perché dovrà differenziarle dalle patologie infiammatorie, cioè da quelle che non sono legate a processi degenerativi o di invecchiamento ma a processi patologici (diversi NdR):
 - Artrosi (interessano le articolazioni teatonali (parola molto incerta NdR), periartriti (le articolazioni con un'interfaccia articolare inferiore)
- Patologie infiammatorie primitive
 - Artrite reumatoide
 - Artriti sieronegative
 - Artriti da microcristalli (gotta e pseudogotta)
 - Connettiviti
 - Artriti infantili

Tuttavia la reumatologia si interessa anche di patologie il cui target principale non è l'articolazione, e nemmeno l'apparato muscolo-scheletrico ma hanno un impegno sistemico:

- ad esempio le vasculiti, che vengono diagnosticate e trattate dal reumatologo.
- Poi ci sono molte altre malattie autoimmuni e autoinfiammatorie (di recente scoperta, legate a difetti genetici, che danno disturbi anche importanti).
- Ci sono anche malattie ossee primitive come
 - l'osteoporosi
 - alagodistrofie
 - morbo di Paget.

Queste sono le malattie reumatiche.

Oggi vedremo il problema in generale, poi entreremo nel dettaglio.

Quando vedrete un paziente che si lamenta di una patologia articolare o scheletrica, il primo problema che vi dovrete porre è se si tratta di una patologia dell'invecchiamento o di una patologia infiammatoria. Dico questo perché voi dovete considerare che se uno ha mal di schiena per esempio, nel 95% dei casi questo mal di schiena è semplicemente legato all'invecchiamento. Se davanti avete una nonna difficilmente avrà avuto un problema degenerativo articolare. Questo significa che spesso il medico tende ad attribuire alla patologia la diagnosi più comune, e questo tende a portare all'errore quindi dobbiamo assolutamente imparare a distinguere queste patologie degenerative che ce li hanno tutti e sono legati all'invecchiamento. E anche su queste patologie il medico può fare molto, però il compito è quello di escludere patologie infiammatorie, perché quelle hanno un'applicazione terapeutica molto molto diversa.

TECNICHE PER DISTINGUERE PATOLOGIE INFIAMMATORIE E DEGENERATIVE

Quindi: quali immagini servono a questo scopo? Come si fa ad andare a vedere se uno ha la patologia infiammatoria oppure no? Ci sono delle linee guida, perché gli esami che si fanno non possiamo pensare di farli al 100% della popolazione, perché se il 90 della popolazione ha mal di schiena non è che possiamo andare a fare uno screening a tutti; ci sono degli elementi da considerare per vedere se vale la pena di fare qualche approfondimento oppure no.

Quali sono questi approfondimenti?

- Ci sono indagini di imaging, una volta si faceva solo la radiologia (penso intendesse la radiografia NdR), oggi non è più così, si fa anche l'ecografia, che per il reumatologo l'ecografo è diventato come il fonendoscopio per il cardiologo. Quindi noi nell'ambulatorio abbiamo sempre un ecografo in fianco, perché fa parte della visita.
- E poi ci sono degli esami. Alcuni di questi esami hanno un significato aspecifico, perché ci dicono soltanto se c'è infiammazione oppure no. E a volte alcune patologie infiammatorie hanno indici di flogosi ancora normali. Però, il fatto di trovarli elevati o alterati, è un primo screening a basso costo per andare a vedere se c'è una patologia infiammatoria oppure no. E poi ce ne sono alcuni molto molto specifici che oggi vedremo, perché dovete sapere cosa richiedere per escludere se la patologia è degenerativa e legata all'invecchiamento e invece è magari una patologia diversa, con una sua eziopatogenesi precisa.

PROTEINA C REATTIVA:

Il primo esame che tendiamo a fare, parlando di indici di flogosi, è la proteina C reattiva (un altro è la VES). La proteina C reattiva è diventata così importante perché è un reattante di fase acuta, cioè elementi del sangue che si modificano come conseguenza di uno stato flogistico. La proteina C reattiva è diventata quella più utilizzata, a discapito di amiloide A, aptoglobina, fibrinogeno; quest'ultimo però viene utilizzato per discriminare meglio (alcune situazioni NdR): se voi vedete un fibrinogeno elevato e il paziente è in uno stato flogistico non direte che è in una condizione protrombotica.

Quindi la proteina C reattiva è quella che si è affermata come marker di flogosi perché è estremamente responsiva, è acuta in maniera importante, risponde in maniera precoce allo stato flogistico (come vedete dal tracciato), e poi sparisce rapidamente.

La proteina C reattiva è una proteina che risponde di solito all'IL-6, tanto è vero che misurare IL-6 nel siero o misurare la proteina C reattiva è la stessa cosa, trovate sempre una correlazione elevatissima tra i due parametri; poi la proteina C reattiva è molto più facile da misurare dell'IL-6 la cui concentrazione nel sangue è migliaia di volte più bassa.

Ovviamente questa PCR può avere delle variazioni (non molte) parafisiologiche:

- è proporzionale al tessuto adiposo; quest'ultimo è un tessuto proflogogeno, produce citochine che tendono a favorire la flogosi. E quindi la PCR si comporta di conseguenza, è un po' più elevata nelle persone obese
- anche un esercizio intenso la può aumentare, come una maratona
- la gravidanza
- varie situazioni collegate all'infiammazione es incidenti vascolari; l'epilessia può causare piccole condizioni flogistiche.

Quindi c'è un elenco di condizioni (slide) in cui si ha un aumento che può essere parafisiologico (gravidanza, stress fisico, ...).

(Slide 6) Poi ci sono una serie di condizioni che determinano un moderato aumento della PCR (non sono elencate le malattie reumatiche ma la maggior parte si posizionano in questo elenco).

Ci possono essere forti aumenti della PCR, di solito sono infezioni batteriche: una cistite determina un aumento importante della PCR, che però poi (una volta risolta) cala rapidamente.

Questo va ricordato perché se si presenta una donna di 80 anni con male al polso e una PCR di 80, prima di arrivare alla conclusione che il suo male al polso è legato a una artrite importante bisogna chiederle se es prima di fare gli esami del sangue ha avuto ad es una cistite, che è una condizione estremamente comune; quindi il vostro compito, la prima cosa da fare, è chiedere alla paziente se ha avuto una cistite, perché se è così accantoniamo l'esame del sangue, la paziente aspetta una quindicina di giorni e eventualmente li rifacciamo, ovviamente si faceva a meno di fare l'esame sapendo che c'era la cistite recente.

La PCR fa tante cose: può attivare il complemento, può determinare la lisi batterica, favorisce l'opsonizzazione, l'attacco degli anticorpi, la distruzione mediata dal complemento, ..., quindi è una proteina che è molto utile per liberarsi dei batteri. Però fa anche un'altra cosa, che oggi affronteremo, che è quella di liberarsi delle cellule morte dell'organismo, che quando muoiono si dissolvono; è molto importante che questi detriti cellulari vengano eliminati rapidamente dall'organismo.

Perché è così importante che l'organismo si liberi in fretta di detriti, dei pezzi di cellule morte?

Perché l'immunità è verso tutto quello che l'organismo vede, che il sistema immunitario vede, e non vede affatto dentro le cellule, non sviluppa tolleranza nei confronti di molte proteine e sostanze che stanno all'interno delle cellule. Per cui quando le cellule si rompono, prima che compaiano anticorpi contro questo self bisogna che venga eliminato il più in fretta possibile.

Oggi faremo una malattia in cui tipicamente la VES è molto elevata e la PCR è un po' bassa, ed è una malattia che dà autoimmunità, autoanticorpi contro il DNA; e una delle ipotesi che si fa è proprio che chi non ha la capacità di disfarsi rapidamente di questi detriti cellulari è più esposto a sviluppare autoimmunità. Tenete presente che l'autoimmunità tende sempre a comparire con l'avanzare dell'età: se autoanticorpi sono presenti nel 2% della popolazione sotto i 30 anni dopo gli 80 anni questa autoimmunità è presente nel 30% delle persone, proprio perché prima o poi in qualche maniera noi esponiamo self al sistema immunitario.

Ci sono dei polimorfismi della PCR che sono stati identificati, quindi alterazioni della PCR che la rendono più o meno efficace e che sono stati collegati ad alcune malattie autoimmuni come il LES. Questo è il motivo per cui la PCR è importante in questo importante processo che, ovviamente, non è quello tipico del sistema immunitario. Il sistema immunitario è tutto costruito per eliminare batteri, virus, agenti esterni, ecc. Però ha il grave problema, il sistema immunitario, che in questo suo perfezionamento progressivo, è diventato sempre più facilmente esposto alla possibilità di sviluppare una autoimmunità contro il self.

VES:

L'altro esame più comune con cui si può identificare una situazione flogistica è la VES (Velocità di EritroSedimentazione).

Tecnicamente è un esame molto semplice: prendete una provetta, ci mettete dentro il sangue (ovviamente eparinizzato perché non coaguli), dopo un po' i globuli rossi cominceranno a precipitare e depositarsi e vedrete la parte rossa e la parte gialla che è il siero. La velocità con cui questo avviene in un'ora è la VES (e sarà la "VES ad un'ora"). Una volta si faceva anche la VES a due ore poi c'era l'indice di Katz che era una via di mezzo, un misto tra le due; oggi per semplicità si usa la VES ad un'ora.

Questo è indice di flogosi, può aumentare in tutte le condizioni flogistiche, moltissime, però ha dei gravi inconvenienti: uno di questi, il più intuitivo, è l'anemia, se avete pochi globuli rossi è ovvio che la parte gialla sopra diventerà più alta; mentre se avete tanti globuli rossi (es policitemia importante) avete 6 milioni di globuli rossi per mm³, è ovvio che stenteranno ad andare giù, e la VES anche se avete infiammazione non sarà mai molto alta.

Sono elencate (slide 9) le cause aspecifiche di aumento della VES, come vedete sono parecchie: anemia, ipercolesterolemia, sesso femminile (le donne tendono ad averla più alta, anche in relazione al ciclo), la gravidanza, ecc. Ci sono anche elementi che la fanno diminuire (es. policitemia).

Sono tutti elementi che vi dicono che questo indice, che usiamo molto spesso in medicina, non solo in reumatologia, è un esame che ha molta aspecificità, può essere elevato o falsamente normale in moltissime condizioni (elencate nella slide).

VANTAGGI E SVANTAGGI DI PCR E VES (SLIDE 10)

(il prof dice di guardare da soli la slide NdR).

Alcuni sono intuitivi: il maggior vantaggio della VES è il basso costo, mentre la PCR ha qualche limite però è molto più specifica e ha un costo leggermente più elevato.

AUTOIMMUNITA'

Dovete sempre distinguere tra la presenza di autoanticorpi e la patologia: non sempre la presenza di autoanticorpi significa avere una malattia; come ho detto uno può sviluppare autoanticorpi perché prende una botta sulla tiroide, libera un po' di tireoglobulina, si creano gli anticorpi anti-tireoglobulina ma sta benissimo, anzi, siccome poi l'esposizione a questo antigene non avverrà più, il titolo (anticorpale NdR) rapidamente decresce.

Quindi l'autoimmunità non è la malattia in sé, la malattia autoimmune è invece quando compare un danno funzionale, una distruzione del tessuto, dovuta a questa autoimmunità.

Ci sono anticorpi poi, questi autoanticorpi, per cui l'autoimmunità può evolversi contro organi specifici, che verranno poi studiati in altre specialità, per es gli anticorpi anti-tiroide possono dare malattie della tiroide, di due tipi: di stimolazione o di distruzione; può colpire le isole pancreatiche e dare un diabete autoimmune; può colpire le cellule parietali gastriche dando un'anemia perniciose; oppure i recettori dell'Ach dando la miastenia gravis.

Queste sono organo specifiche e interessano solo in parte la reumatologia, mentre ci sono quelle non-organo specifiche, che sono quelle che si studiano in reumatologia, che sono caratterizzate da anticorpi contro componenti che sono ubiquitari: anticorpi anti-nucleo, anti-mitocondri, anti-muscolo liscio, ecc. Sono autoanticorpi che colpiscono non il singolo organo ma l'organismo nella sua globalità.

(Slide 14) Se voi avete la malattia di Grave c'è ipertiroidismo, e questo è determinato da autoanticorpi che vanno a insistere sui recettori del TSH della tiroide determinando iperfunzione della tiroide.

Nella tiroidite di Hashimoto invece avrete dei linfociti T appartenenti all'immunità cellulo-mediata che distruggono la tiroide.

(Altri esempi sono il Diabete autoimmune e la Miastenia Gravis da guardare nella slide)

Nel LES, che è una malattia reumatica, avete invece anticorpi contro il nucleo e sarà quindi diffusa, quindi sarà una malattia che tende a colpire tutti gli organi per definizione.

TECNICHE PER EVIDENZIARE AUTOANTICORPI

Quali sono le tecniche per evidenziare questi autoanticorpi?

- Immunofluorescenza
- Immunoprecipitazione
- RIA
- ELISA
- Western Blot

IMMUNOPRECIPITAZIONE (slide 16)

La prima tecnica che veniva usata per evidenziare questi autoanticorpi è l'immunoprecipitazione, ve la spiego perché capirete molte denominazioni di questi autoanticorpi.

Tecnicamente voi prendete un antigene (in rosso), potrebbero anche essere cellule umane lisate poste in un pozzetto di agar; poi aggiungete il siero di un paziente che sapete avere quella malattia, quindi vi serve un positivo, vi serve una persona che voi sapete avere anticorpi es contro la topoisomerasi.

Quindi lo mettete nel pozzetto e cosa succede? Che quando, migrando nell'agar, le proteine del pozzetto rosso, e le proteine, gli anticorpi, del siero del controllo, del paziente che ha gli anticorpi contro la topoisomerasi, vedrete una banda di precipitazione.

Se voi mettete il siero di un paziente che ha lo stesso tipo di autoanticorpi vederete che le due bande si fondono, come se fossero una banda unica. Questo indica che il siero in esame ha lo stesso anticorpo (autoanticorpo) del signore che ce l'ha contro la topoisomerasi.

L'autoanticorpo contro la topoisomerasi (lo faremo in dettaglio) è un autoanticorpo che è presente in una malattia reumatica molto speciale che si chiama Sclerodermia. Si è scoperto dopo che l'antigene era la topoisomerasi, prima non si sapeva; tuttora di molti anticorpi non si sa quale sia l'antigene contro cui sono diretti.

Allora pensate di essere in un laboratorio di 30 anni fa, e avete un paziente che ha la sclerodermia: lo numererete non con Giovanni, Rossi, Filippo, ma, in questo caso specifico, lo chiamerete Sclerodermia 1,2,3, ... E siccome non scrivete sempre Sclerodermia, la abbreviate e scrivete Scl. E nel 70° vostro paziente (Sc170) voi avrete notato che queste paziente presenta una data banda. Quindi ogni volta che vedrete questa banda voi direte che questi pazienti (successivi) sono uguali al Sc170, presentano lo stesso anticorpo. Quindi direte che questo paziente è positivo all'Sc170.

Denominazioni che voi sentirete nei prossimi giorni:

Sc170 → Sclerodermia

Sm → Sig Smith

Rho → Sig Rhower (? *Nome incerto NdR*)

Molte delle denominazioni di anticorpi che troverete nei laboratori durante le esercitazioni sono semplicemente la sigla del paziente originario.

Adesso c'è la tendenza a cambiarli: es anti-Sc170 → anti-topoisomerasi; poi bisogna vedere quale sia il più facile da ricordare, meglio Sc170 che non la topoisomerasi o altri componente chimico.

Se trovate un paziente che ha più di una banda di precipitazione direte "sì, ci sono anticorpi qui dentro, ma non sono uguali a quelli del mio Sc170" perché come vedete le due bande non si sono fuse.

RIA

Altra tecnica che viene usata è la RIA, che oggi è stata sostituita dall'ELISA, fino a 20 anni fa era la tecnica di misurazione delle proteine nel sangue più comune.

Nel caso degli auto anticorpi consiste nel fatto che voi avete bisogno di una provetta in cui avete, con tecniche di chimica, attaccato alla provetta il vostro antigene: isolate l'antigene, gli create un pH alcalino, e questo diventa molto aderente al vetro e si attacca al vetro; per cui avrete in frigo tante provette con attaccato es il DNA nativo, dsDNA.

Dopodiché prendete il siero del paziente, se questo siero del paziente avrà degli anticorpi si attaccherà all'antigene attaccato al vetro; lavate la provetta e poi come fate a vedere se è avvenuta questa reazione? Prenderete un anticorpo anti-IgG umane marcato con un isotopo radioattivo (Iodio 125 o qualche altro isotopo), lavate di nuovo, poi la provetta la mettete in un contatore Geiger e contate la radioattività: tanta più radioattività c'è tanti più anticorpi ci sono; creerete poi delle curve standard ecc.

Questa è la tecnica, che ora è stata abbandonata perché si usavano isotopi radioattivi, con tutto ciò che questo comporta.

ELISA

Per cui oggi si usa la tecnica ELISA, le caratteristiche sono sostanzialmente identiche solo che invece di utilizzare come rilevatore una sostanza radioattiva è un enzima che si attacca all'anticorpo ed è in grado di convertire un colorante.

Quindi si usa la stessa procedure di prima solo che verrà fuori un certo colore che misurerete con lo spettrofotometro; in base all'intensità del colore che verrà fuori voi direte qual'è la concentrazione dell'anticorpo per quel soggetto.

E' una delle tecniche che vengono utilizzate per misurare gli autoanticorpi.

Ce ne sono altre molto più complicate come autoradiografie (che si usano nel campo della ricerca). Si prendono delle cellule, si aggiungono degli amminoacidi marcati, che interferiranno con il metabolismo della cellula in quanto saranno incorporati nella sintesi proteica; si ottengono così proteine marcate che possono essere misurate e selezionate, infatti si aggiunge un anticorpo,

questo va a legarsi al bersaglio rendendo la struttura più pesante che quindi in una corsa elettroforetica procederà molto molto lentamente rispetto alle molecole marcate ma più leggere e che quindi correranno più rapidamente.

[L'elettroforesi si basa sul mettere delle proteine a un capo di un vetrino e farlo percorrere dalla corrente elettrica. Questo trascinerà, a seconda della carica elettrica, le proteine lungo questo percorso; quanto più sono pesanti, quanto più sono elettricamente cariche, tanto più correranno, e meno correranno le altre, quindi verranno fuori delle bande come nei codici a barre. Se poi le proteine sono marcate selezionerete queste bande o visivamente, o con l'autoradiografia.]

WESTERN BLOT

Il Western Blot è sostanzialmente la stessa cosa, sempre fatta, anziché usando sostanze radioattive, si va semplicemente a guardare la precipitazione, la colorazione delle proteine, quindi vedete delle bande scure che vengono colorate, ma il principio è lo stesso.

IMMUNOFLUORESCENZA

Un po' più complicata è l'immunofluorescenza: per farla avrete bisogno di un vetrino sul quale avete depositato, appiattito, delle cellule integre, non lisate.

Quindi vedete (Slide 27): questo è un vetrino (in azzurro) e questa è la cellula con il suo nucleo; la cellula ovviamente presenta degli antigeni (pallini blu).

Quindi, se il siero del paziente ha un anticorpo contro uno di questi antigeni, quindi ha degli autoanticorpi, cosa accade? Che se voi, sul vetrino dove avete messo le cellule, mettete il siero del soggetto, se ci sono autoanticorpi questi si attaccheranno ai singoli antigeni, andranno alle diverse parti della cellula. Fatto questo lavate il vetrino, poi dovete scoprire se c'è stata l'interazione, e verso quali parti della cellula si sono rivolti questi anticorpi.

Allora cosa fate? Prendete un anticorpo contro le IgG o le IgM umane fluorescente, con attaccato un fluoro, e l'aggiungete al sistema.

Dopodiché andate a un microscopio col quale vedete la fluorescenza (fatto apposta, che al buio vede solo la luce riflessa dalla fluorescenza) e, se c'è positività, potrete vedere immagini come queste (slide 28). Vedrete della fluorescenza nei confronti di alcune parti della cellula.

Assumeranno quindi aspetti molto molto diversi (slide 29), ad es anti-fuso mitotico (evidenziabile solo nelle cellule che si stanno dividendo), aspetto punteggiato (antigene presente nel nucleo e/o nel citoplasma), omogeneo, ecc.

Questi anticorpi possono essere contro le più svariate parti della cellula, per ognuna delle quali potrebbe comparire una malattia particolare. Bisogna quindi conoscere queste parti per avere un'idea di quale malattia potrebbe essere collegata.

Altra slide con evidenza di anticorpi contro il nucleo, che sono quelli più comuni perché il nucleo è la parte più segregata immunologicamente; ma potrebbero essercene anche contro componenti del citoplasma.

Quelli contro il nucleo si chiamano ANA (Anti-Nuclear Antibodies); potrebbero essere anche contro il citoplasma e allora li chiameremo ANCA (Anticorpi Anti-Citoplasma).

ASPECIFICITÀ DEGLI ANA

Naturalmente di tutti questi autoanticorpi, voi dovete tener presente che dovrete valutarli con spirito critico. Adesso vi farò vedere alcuni esempi, ma poi li faremo come singole patologie.

FALSA NEGATIVITÀ

Ad esempio, nella falsa negatività c'è scritto mancanza di antigene nel substrato (riferimento a slide 30 lezione assessment).

- Voi siete in laboratorio e avete bisogno di questo vetrino con tutte le cellule attaccate, magari umane, non è semplice. Il sistema più semplice che si è individuato è quello di usare le cellule HeBbs. HeBbs era una signora che aveva una neoplasia particolarmente grave da cui si sono isolate le cellule. È una cosa rara: sapete che nelle neoplasie tendono a morire le cellule, c'è la telomerasi ma a poco a poco non c'è la possibilità di riprodursi all'infinito. Questo tumore si riproduce all'infinito e dal 1934 noi continuiamo ad utilizzare le cellule di questa signora che è una nera americana.

Queste cellule proliferano e vengono depositate, un sistema molto comodo evidentemente, perché le coltiviamo in vitro, le strisciamo sul vetrino e fine del problema.

Quando non usiamo queste HeBbs possiamo usare un altro trucco, che non è quello di usare tessuto umano perché deve essere tessuto vivente, ma è quello di usare cellule di animali e di solito, visto che cerchiamo i nuclei, cerchiamo cellule di tessuti che hanno tante cellule, possiamo usare cellule di rene di topo o fegato di ratto e così via.

Che cosa può accadere però? Che gli anticorpi antinucleo o anche il nucleo stesso o componenti del nucleo, possono avere variazioni della struttura individuale importanti per cui magari quello specifico antigene contro il quale si sono generati autoanticorpi non c'è nel substrato, cioè potrebbe essere che nel 90% dei casi il rene di ratto contiene tutti gli antigeni che cerchiamo per il nucleo che sono quasi sempre enzimi o componenti del DNA che sono ancestralmente trasmessi dal ratto, dai mammiferi, però quel ratto lì potrebbe non avere quella proteina e noi quindi potremmo non vedere autoanticorpi, ma semplicemente perché manca l'antigene, non perché il paziente non abbia autoanticorpi. Ma anche le stesse HeBbs potrebbero non averli questi antigeni.

Quindi, questo significa, che quando faremo i clinici e vedremo un paziente che noi siamo convinti che abbia una patologia autoimmune importante in qualche caso potremmo andare al laboratorio e, nonostante i risultati siano negativi, poiché il quadro clinico è particolarmente importante, chiedere di ripetere l'esame con un altro substrato.

- Naturalmente le false negatività trattandosi di autoanticorpi riguardano anche la terapia. Ad esempio, se usiamo degli immunosoppressori o un cortisone potrebbe anche accadere che questa terapia per lungo tempo abbia soppresso la produzione di autoanticorpi al punto tale che noi li troviamo negativi, ma perché li abbiamo eliminati. Oppure avere una malattia renale che fa perdere l'antigene con le urine, quindi ha disperso i suoi anticorpi.

- Può anche accadere che ci siano immunocomplessi, l'autoimmunità spesso produce guai non tanto perché l'anticorpo va a danneggiare un tessuto, ma proprio perché se l'antigene è circolante si possono formare degli aggregati di immunoglobuline con l'antigene che se molto complessi (=IgM) possono andare a precipitare; i danni saranno prevalentemente legati a immunocomplessi che precipitano nei vari tessuti. Se ce ne sono tanti di immunocomplessi potrebbe anche eliminare dal siero gli anticorpi perché sono tutti precipitati (altro caso di falsa negatività quindi NdR).

Ci possono anche essere positività e queste le faremo tra un secondo quando vedremo specificità e sensibilità.

SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ

Se noi prendiamo un antigene e un substrato, sia che sia immunofluorescenza o autoanticorpi o con la stessa RIA o ELISA o con qualsiasi metodo che abbiamo, se prendiamo il siero in toto viene quasi sempre positivo per una serie di ragioni tecniche (il cosiddetto EFFETTO PROZONO). Quindi il siero in toto non lo possiamo usare, lo diluiremo progressivamente (a fattore 2 NdR). Poi ad un certo punto andremo a vedere a quale diluizione rimane positivo.

Es. siero in toto risulta positivo. Lo diluisco 1 a 5 ed è positivo. Diluisco 1 a 10 ed è ancora positivo. Lo diluisco ulteriormente 1 a 20 ancora positivo. 1 a 40 ancora positivo. 1 a 80 negativo.

Cosa diremo? Che questo è un paziente che ha una positività a un titolo di 1/40 che è l'ultima diluizione che mi dava la positività. Quando abbiamo un referto di laboratorio che ci dirà che sono presenti autoanticorpi con un titolo di 80, vuol dire che il siero diluito fino a 1/80 dava positività, non la dava a 160.

Questo è il titolo. Parleremo di titolo anticorpale in termini di quante volte è stato diluito il siero mantenendo la sua positività.

Come si fa a stabilire quando c'è patologia? Noi diamo il nome a un range, se prendiamo la creatinina in un qualsiasi laboratorio ci diranno che è normale da 0,4 a 1 o 1,1. Quindi abbiamo un capo di valutazione (questo è troppo alto, questo non lo è...). Come si fa a dire se a quel livello io devo sospettare una patologia in quel titolo? La cosa è molto più complicata di quanto non sembri, perché dipende dall'anticorpo e non tutti i dosaggi avranno la stessa sensibilità e specificità.

Es. Prendiamo i sieri di un gruppo di normali e di un gruppo di pazienti (100 normali e 100 pazienti) e prendiamo un determinato anticorpo, in questo caso potrebbe benissimo essere l'anti corpo antitiroide (slide numero 31).

Vedremo che se abbiamo 100 pazienti e diluiamo progressivamente, testando le varie diluizioni, ci accorgeremo che fino a 1/32 il 100% è positivo, a 1/64 il 95% dei nostri pazienti continua ad essere positivo; man mano che diluiamo la proporzione di pazienti che sarà positiva comincerà a calare molto lentamente (linea azzurra nel grafico).

Nel contempo, guardando i 100 normali, che sappiamo non avere la patologia, vedremo che sono positivi a bassi titoli (diluizioni molto basse), però già arrivando a 1/32 solo il 10% è positivo, andando a 1/64 avremo che è positivo solo il 5% e ci fermiamo.

Siamo felici.

Questo è un esame in cui a un titolo di 1/64 ha una sensibilità del 95% e una specificità del 95% (o mancata specificità del 5%), perché qui abbiamo discriminato perfettamente. È ovvio che se il paziente che ha 520 di diluizione sono quasi sicuro che abbia patologia perché dall'altra parte non può essere normale, perché lo 0% dei normali è positivo a quel titolo. Ma io stabilisco un punto in cui accetto un rischio che il paziente possa essere ancora normale e gli faccio diagnosi. Quindi quando arrivo a questa diluizione soglia io accetto una diagnosi con la riserva che il 5% delle mie positività potrebbe essere aspecifico, perché potrebbe essere ancora normale. E accetto anche la probabilità che il mio paziente possa avere la patologia ma il 5% non avere gli anticorpi e questa è la sensibilità.

Questo esempio è un buon esempio, sono pochi gli esami di immunità che danno questi livelli di specificità e sensibilità, purtroppo la maggior parte non ha affatto queste caratteristiche: ad es gli Anti Jo nella Polimiosite sono esami che hanno (slide 32), al titolo segnato dalla freccia, buona specificità: a 1/128 meno del 2% dei normali è positivo, però purtroppo ci sono anche moltissimi pazienti che non hanno la positività. Quindi è un esame che ha un'elevata specificità (se è presente, quasi sicuramente è patologico), ma scarsa sensibilità perché la metà dei pazienti non ha la positività per quell'anticorpo a quella diluizione che è quella che consideriamo come discriminante diagnostica.

All'opposto (slide 33) quest'esame avrà elevata sensibilità (cioè i pazienti son sempre positivi), ma scarsa specificità (perché molti normali hanno la positività). Questo è l'esempio classico degli anticorpi anti nucleo omogenei in persone di ottanta anni. Persone di 80 anni hanno una positività agli ANA omogenea nel 30% dei casi. Questo mi inficia moltissimo perché evidentemente se il 30% dei normali è positivo, quando io trovo positivo ho molta difficoltà a fare diagnosi perché potrebbe essere aspecifico.

L'effetto prozono non ce lo spiega.

IMMUNOFLUORESCENZA E ENA

Naturalmente potremmo avere a seconda del tipo di anticorpo, di antigene, che vogliamo esplorare, a disposizione varie tecniche. Storicamente abbiamo la tecnica degli anticorpi antinucleo con l'immunofluorescenza. L'immunofluorescenza è stata una delle prime tecniche. Era la tecnica di riferimento e utilizzava come strumento il microscopio.

Storicamente un laboratorista andando a vedere un vetrino di un paziente all'immunofluorescenza vedeva un quadro con un aspetto punteggiato del nucleo, molto bello. Un giorno questo laboratorista supponiamo che il vetrino che aveva utilizzato per fare il test lo abbia esposto ad un solvente e abbia così tirato via una parte degli antigeni. Ha ripetuto l'immunofluorescenza ed è venuta negativa.

Allora si è detto che evidentemente quello che aveva fatto aveva determinato il lavaggio, l'eliminazione dell'antigene. Quindi disse che l'antigene contro cui andava l'anticorpo del suo paziente era estraibile, era eliminabile, perché evidentemente è bastato passarlo con un po' di acqua con ph acido per tirare via l'antigene, però le cellule le vedo ancora. Quindi li nominò ENA, cioè Extractable nuclear antibody.

Di questo non sentiremo più parlare, li chiameremo sempre ENA e nessuno saprà mai perché, perché ad oggi non facciamo più quella procedura per vedere se è positivo se lavando il vetrino lo tiriamo via; molto semplicemente prenderemo dei lavati di cellule e vedremo se c'è un antigene contro quello, se c'è un anticorpo contro quello. E quindi gli ENA "nuovi" saranno quelli che noi useremo su estratti nucleari, però stranamente globalmente continuiamo a chiamarli ENA, anche se ormai la tecnica che ha dato il nome non si fa più, si misura direttamente con l'immunoprecipitazione.

E avranno vari nomi: SS-A, SS-B, Sm, Scl70, nRNP, Jo-1, PM-1... SS-A è la sindrome di Sjgren del signor A, SS-B la sindrome di Sjgren del signor B, Scl70 sclerodermia del signor 70, e così via. In alcuni casi l'origine è quella, in altri casi sono altre cose.

DANNO TISSUTALE DA AUTOANTICORPI

Come detto il danno tissutale da questi autoanticorpi può derivare da vari meccanismi.

Normalmente quello che usa il sistema immunitario contro i batteri è sicuramente la lisi, oppure la fagocitosi da parte dei macrofagi, oppure la morte cellulare con le cellule NK.

Una delle cose che ci interessano sono gli antigeni solubili che reagiscono con gli anticorpi nel sangue e che danno origine ai cosiddetti immunocomplessi. Questa è una componente estremamente importante del danno tissutale immunomediato.

Per la formazione degli immunocomplessi il paziente ha gli antigeni solubili che sono proteine, potrebbero anche essere frammenti tissutali perché i tessuti sono andati in apoptosi e l'organismo per vari motivi non sa difendersi. Ci sono anticorpi del soggetto e la reazione antigene anticorpo avviene nel sangue e questi anticorpi precipitano danno origine a un danno tissutale.

Qual è l'organo più sensibile a questo danno? Il Rene, perché lì c'è una forte concentrazione del sangue e questi immunocomplessi possono più facilmente precipitare nel glomerulo e questo determina il danno tissutale.

Qual è una malattia da immunocomplessi gravissima? Sapete perché da molti anni i cacciatori non si fanno più l'immunizzazione con antisieri antiviperi? Perché causavano una patologia da immunocomplessi: tu immunizzavi un soggetto con immunoglobuline per es contro il tetano o contro il veleno di vipera e la seconda volta che lo faceva se aveva avuto una sensibilizzazione all'anticorpo antitetano del ratto/bue/cavallo si aveva una forte immunoprecipitazione e con la seconda iniezione il paziente moriva da immunocomplessi.

Gli immunocomplessi ovviamente possono determinare danni perché sostanzialmente possono attivare il complemento e richiamare PMN e determinare un danno tissutale molto grave. Le patologie da immunocomplessi sono sempre patologie drammatiche e gravi.

ACCENNO ALLA PROSSIMA LEZIONE: SLIDE DELLA LEZIONE "LES":

Slide 1: è il primo esempio non di autoimmunità, ma di autoaggressività diciamo. Fu scoperto in un paziente che aveva il Lupus, che già allora si conosceva anche se non si sapeva bene a cosa fosse legato questo lupus.

Fate conto che il termine lupus deriva dalla TBC.

In medicina, infatti, ci sono molti termini che derivano dall'impegno dei medici contro una malattia specifica, per esempio di una malattia che era molto diffusa fino agli anni 50 che è la TBC. Moltissimi nomi che troviamo fanno riferimento diretto alla TBC. Ebbene c'è una forma di TBC cutanea, detta LUPUS, che è la TBC della cute della faccia (ormai è un secolo che non si vede più). La TBC era particolarmente diffusa ed era una patologia molto temuta perché si moriva in modo drammaticamente frequente per causa sua: per questo gran parte delle risorse sanitarie di fine 800 inizio 900, era dedicato a combattere la tubercolosi.

Quindi c'era questa forma di TB che colpiva la cute e quando colpiva la faccia si aveva il lupus; tale forma veniva chiamata lupus eritematoso.

Qualche paziente presentava poi un lupus eritematoso, ma non morivano mai per TB, avevano ipertensione e febbre come nella classica TB ma non morivano per TB, morivano piuttosto per insufficienza renale. Quindi è un lupus eritematoso sì, ma non è tubercolare, lo chiamiamo SISTEMICO.

E da lì nasce la definizione di lupus eritematoso sistemico. Come se fosse una malattia in qualche modo collegata alla TBC, ma non ha nulla a che fare con la tubercolosi!! Veniva seguita e curata anche se non frequentissima, finché qualcuno un giorno un medico guardò un vetrino di tali pazienti con il LES e vide delle cellule stranissime.

Non riesce a capire cosa siano. Poi prova a fare vetrini da tutti i pazienti con LES. In alcuni li trovava ma in moltissimi altri no. Allora provò a prendere il sangue di tutti i soggetti e invece di andare a strisciarli subito li strisciò dopo un giorno che li aveva tenuti scagulati nel termostato.

Facendo così il numero di soggetti con quelle cellule aumentava moltissimo, il fenomeno era molto più comune e i soggetti diventavano positivi. Sostanzialmente questo signore capì cos'erano quelle cellule: sono globuli bianchi mangiati da un altro globulo bianco e le chiamò cellule LE. Sono granulociti che hanno mangiato altri granulociti.

Quindi capì che l'organismo si era in qualche modo ribellato contro se stesso, si automangiano. Non sa ancora che sono anticorpi ma comincia a identificare, con le cellule LE, il fenomeno dell'autoaggressività.

Questo è stato il primo passo per la comprensione del LES e del concetto di malattia autoimmune, cioè di autoimmunità (anticorpi anticellula, perché i globuli bianchi hanno il nucleo, che favorisce l'attacco degli anticorpi che sono opsonizzanti e quindi favoriscono la chemiotassi dei macrofagi o degli stessi neutrofili che distruggeranno queste cellule). Primo passo della medicina verso la scoperta dell'autoimmunità.

Qui siamo intorno agli anni 40-50 e si iniziano a scoprire tutta quella serie di malattie che non si conoscevano dove l'organismo si rivolta contro se stesso. Scoperta casuale: lo vede e capisce che potrebbe essere un problema di avversione contro il self.

Poi esplora meglio il fenomeno: può vedere addirittura rosette, cioè diversi neutrofili che autoaggregano il nucleo opsonizzato, va a vedere specificatamente i nuclei...

È stato un passo avanti non indifferente capire che c'era questa autoimmunità.

CAUSE DELLA COMPARSA DI AUTOIMMUNITÀ

Perché compare questa autoimmunità? Qui entriamo nelle ipotesi, le abbiamo già fatte in patologia generale quindi il prof non si dilunga.

Diciamo che il mimetismo molecolare è una delle ipotesi più comuni che si fanno e in alcuni casi anche comprovata.

Sostanzialmente si tratterebbe di pensare che, normalmente, il sistema immunitario aggredisce i batteri, e noi abbiamo una comunità genetica con i batteri molto più alta che con la scimmia (moltissimi dei nostri geni non sono cambiati per nulla). Per cui potrebbe accadere che una persona abbia delle proteine che sono quasi identiche a quelle dei batteri; il sistema immunitario si ribella contro queste proteine e in quella persona si forma un'autoimmunità con autoanticorpi che danneggiano l'organismo. È un fenomeno di cross reattività: anche se non è identico è molto simile e può determinare l'autoaggressione.

Qui (slide 4) ci sono esempi specifici: la malattia reumatica il cosiddetto reumatismo articolare (parola incerta NdR) acuto è dato proprio dal fatto che un anticorpo contro un batterio, lo streptococco di gruppo beta emolitico di tipo M, ha una componente simile a componenti self in alcuni soggetti (ovvero in chi ha un antigene di superficie del complesso maggiore di istocompatibilità più simile al battere) e si avrà quindi l'autoimmunità.

Slide 5: vediamo il battere che determina la formazione di anticorpi e poi questi reagiscono anche contro l'individuo.

Lezione di Reumatologia del 9/10/2013 (1)

Sbobinatore: Nicola Spadoni

Revisore: Stefano Fuggini

[*Le slide si riferiscono al file Power Point*]

MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE (o connettiviti)

Oggi vedremo una malattia che è la principale di un gruppo di patologie che sono le connettiviti. Il nome risale all'idea che l'impegno maggiore fosse del connettivo, quando in realtà sono malattie autoimmuni sistemiche.

In molti casi non si riesce a definire di quale connettivite si tratta, e allora si parla di connettiviti indifferenziate. Le ipotesi patogenetiche sono la perdita della tolleranza e la predisposizione genetica. Tutte queste malattie hanno come elemento comune una certa predisposizione al rischio di sviluppare malattie autoimmuni. (Ci sono alcuni polimorfismi genetici che sono normalmente presenti nella popolazione, ma che sono associati a una maggior o minor predisposizione a certe malattie). Spesso il nesso causale non si conosce. La perdita di tolleranza può essere verso più organi, spesso una malattia autoimmune sistemica e una malattia autoimmune d'organo si presentano insieme, così come due patologie autoimmuni d'organo.

Nel caso delle malattie sistemiche l'eziopatologia ha a che fare con la capacità dell'organismo di liberarsi dei detriti delle cellule apoptotiche; quando le cellule muoiono vanno incontro ad uno spezzettamento e questi frammenti vengono rapidamente digeriti dai macrofagi, perché se quegli antigeni venissero esposti romperebbero la tolleranza immunitaria e comparirebbero anticorpi verso quei componenti (autoanticorpi) che potrebbero portare allo sviluppo di patologie.

Tuttavia la presenza di autoanticorpi non dà di per sé patologia. Se il soggetto è anziano è più probabile che abbia sviluppato autoanticorpi, per un semplice fatto probabilistico. Sarà quindi problematico lo sviluppo di autoanticorpi nel giovane piuttosto che nell'anziano.

In realtà esiste una predisposizione genetica, cioè ci sono persone che per varie ragioni tendono a sviluppare un'autoimmunità molto più facilmente di altri. Come fattore per lo sviluppo di autoimmunità, oltre all'età, abbiamo la quantità di cellule apoptotiche o necrotiche presenti per cui per esempio nei tumori il fatto stesso che ci sia un'enorme quantità di cellule che proliferano e muoiono favorisce lo sviluppo di autoimmunità.

La malattia di cui parliamo oggi si caratterizza per una PCR di 10-15, in cui il valore normale è 5, con VES di 80 (NB: PCR elevata, ma sproporzionatamente rispetto alla VES); questo è visto come un elemento patogenetico: in persone che producono PCR in quantità insufficiente si può sviluppare più facilmente la patologia autoimmune (per il ruolo cruciale della PCR nella eliminazione dei resti di cellule apoptotiche).

Inoltre i detriti vengono fagocitati dai macrofagi i quali producono una serie di citochine antiinfiammatorie (IL-10, TGF- β , PGE2), depressive, che inducono tolleranza. Se questi fenomeni non avvengono correttamente il quadro cambia e si sviluppano autoanticorpi.

Immunocomplessi

Autoanticorpi è diverso da malattia, perché possiamo avere anticorpi contro antigeni che sono normalmente segregati. Si possono avere quindi pazienti che per moltissimi anni non sviluppano malattia, ma possiamo avere allo stesso tempo problemi da immunocomplessi che possono precipitare se si realizzano le condizioni stechiometriche adatte tra anticorpi e antigeni (il rapporto deve essere corretto: troppo antigene non permetterebbe agli anticorpi di legarsi tra loro, troppo poco verrebbe legato da una quantità troppo bassa di Ig). Più facilmente sono dati dalle IgM, che possono legare più antigeni contemporaneamente.

Quando abbiamo una manifestazione grave da immunocomplessi la cura che noi attuiamo è la seguente: diamo un'enorme quantità di Ig umane di tipo generico (ma non quelle che produce un soggetto normale comunemente), perché sono in grado di adsorbire gli antigeni e li sottraggono alla formazione di immunocomplessi.

Quando questi immunocomplessi hanno titoli elevatissimi tendono a depositarsi in tutti i tessuti, in primo luogo nel rene, in quanto passano più facilmente attraverso la membrana endoteliale, che è molto filtrante, e tendono a depositarsi nella membrana basale dando glomerulonefriti interstiziali di tipo membranoso. Questi anticorpi, se avranno caratteristiche particolari, un titolo elevato, tenderanno poi ad aggredire le cellule, evocando una cascata di eventi infiammatori e immuno mediati.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

(slide 17 in poi)

Il lupus non è frequentissimo, meno della polimialgia reumatica (più comune patologia reumatica) e dell'artrite reumatoide. La prevalenza è 40-100/100000 abitanti, che vuol dire 300 circa a Verona. Privilegia il sesso femminile, come tutte le malattie

reumatiche a parte la spondiloartrite. Il rapporto tra i sessi si riduce con l'avanzare dell'età. C'è una predisposizione genetica, poiché è più comune nei neri ed è associata a polimorfismi genetici HLA DR3, A1, B8 come è ovvio che sia per i meccanismi immunologici. Il sistema HLA gioca un ruolo cruciale nei meccanismi di tolleranza: quando un'APC si presenta al linfocita o alla plasmacellula deve assolutamente mostrare i suoi antigeni di istocompatibilità, deve mostrare che ha lo stesso HLA della cellula a cui presenta l'antigene, se questo non avviene non parte neanche l'immunità. Ci sono quindi polimorfismi dove questo tipo d'interazione non funziona (DR3, A1, B8).

[Concetto di predisposizione genetica legata a polimorfismi genetici: quello che si fa normalmente è che negli studi genetici si hanno 1000 DNA della popolazione veronese di cui si conoscono tutti gli HLA e i polimorfismi (che vengono usati come popolazione di riferimento e in cui vengono associati particolari polimorfismi a determinate patologie) e si dice che se la popolazione generale ha un'incidenza x di una patologia, un polimorfismo può dare una predisposizione maggiore nello sviluppo di malattia.]

La patogenesi del Lupus è legata alla presenza di anticorpi contro il nucleo, che danno manifestazioni sistemiche; potranno prevalere danni ad un apparato o ad un altro, ma possono essere colpiti tutti gli organi.

Polimorfismi connessi con il LES (anche se ancora non è una ricerca sistematica, data dalla difficoltà di queste indagini genetiche e dal loro costo elevato. È comunque un processo in itinere, le nuove scoperte non vengono più pubblicate come avveniva un tempo ma viene semplicemente aggiornata una banca dati.): un polimorfismo è stato associato a un deficit di C1q, che potrebbe intervenire nella mancata eliminazione dei detriti di cui si parlava prima, altri sono legati a processi downstream del meccanismo dell'infiammazione. I polimorfismi conosciuti spiegano il 15% dell'ereditarietà per il LES; alcuni sono associati al complemento. (slide 20)

Breve considerazione sullo sviluppo della medicina:

[l'ho scritto in modo schematico perché non mi sembrava molto importante o fosse una cosa che noi già non sapevamo]

Inizio del secolo sviluppo dell'endocrinologia, scoperta degli ormoni, 20 anni fa era delle citochine (sostanze paracrine) e sviluppo farmaci per bloccare questa segnalazione (mab), infine studio della segnalazione intracellulare (eventi downstream) e sua farmacologia (inib). Molti hanno cercato di vedere se c'era qualcosa che non funzionava in questi processi downstream nelle malattie autoimmuni, ricercando polimorfismi per molecole segnale intracellulari poiché le citochine apparivano normali. Questo ha portato ad una farmacologia molto specifica, tanto che molti medici non conoscono le terapie applicate in reumatologia o come queste funzionino.

Sintomi clinici del LES

È difficile da diagnosticare, in quanto talvolta può dare semplicemente astenia e febbre fino a 39°C; quindi sono pazienti più facilmente ricoverati in medicina interna, dove verranno indagati per tutt'altra patologia.

Caso clinico teorico: paziente di 30 anni (picco di prevalenza della malattia a 40 anni), con febbre elevata, intermittente, fluttuante, indagato per malattie infettive (brucellosi), ematologiche (febbre di Pel-Ebstein da linfoma di Hodgkin), quando ha fatto gli esami aveva VES 80, PCR 20, leucociti non elevati o addirittura bassi, elementi che indirizzerebbe verso il LES.

- Manifestazioni cutanee (Slide 25 – 36)

Sono le più comuni e danno il nome alla malattia. Le lesioni cutanee infatti assomigliano a quelle date dalla tubercolosi cutanea, che veniva chiamato lupus tubercolare, da qui il nome di lupus eritematoso sistemico perché non colpiva esclusivamente il volto ma tutta la superficie corporea.

L'eziopatogenesi delle lesioni cutanee è la seguente: viene accentuata dall'esposizione solare, perché quasi sicuramente l'esposizione a UV comporta danno cellulare che quindi fa emettere antigeni dalle cellule apoptotiche o necrotiche che vengono legati dagli autoanticorpi, che daranno questa reazione flogistica severa. Spesso alcune forme della malattia, ad esempio il lupus discoide, hanno come unica manifestazione clinica le lesioni a livello della cute, e sono quindi curate dai dermatologi.

Varie immagini:

Eritema a farfalla tipico del lupus (slide 27), forme subacute (slide 28), forma discoide molto lenta, progressiva e poco grave (slide 29), o con lesioni confluenti tra di loro (slide 30).

(slide 33) Questa immagine si riferisce ad un test che è diventato diagnostico (Lupus Band Test): quello che vedete sono cellule da biopsia della lesione cutanea vista precedentemente che vengono poste vive sul vetrino in modo che contengano tutti gli antigeni, vengono essiccate e infine vengono messe a contatto con un anticorpo contro Ig umane fluorescente per vedere la reazione antigene-anticorpo eventualmente presente in vivo. A fluorescenza si nota la presenza di anticorpi contro quelle cellule o loro componenti. Si vede una forte immunofluorescenza che dipende per la presenza cospicua di autoanticorpi che vanno a legarsi agli antigeni quando le cellule muoiono. Facendo una istologia tradizionale (slide 32) si vedrà un forte infiltrato linfo-monocitario e qualche neutrofilo sintomo di reazione immunitaria.

Quando avrete manifestazioni nel cuoio capelluto, queste porteranno a cicatrici e alopecia (slide 35); oppure potrete avere lesioni a carico delle mucose (slide 36).

- Artropatia e manifestazioni muscolari (slide 37 – 42)

Non deve essere confusa con l'artrite reumatoide, che è molto più comune, deve quindi essere fatta diagnosi differenziale. L'elemento che le accomuna è la simmetria (es. male ad entrambe le mani), mentre l'erosione ossea non compare nel LES; le manifestazioni muscolari la fanno assomigliare alla polimiosite lieve e alla fibromialgia.

Qui vedete la tipica tumefazione delle mani (slide 38), che potrebbero benissimo assomigliare a quelle dell'artrite reumatoide all'esordio, l'unica differenza è il danneggiamento dei tendini che deforma la mano (slide 39), cosa che quindi non avviene per erosione ossea, al contrario dell'artrite reumatoide.

- Manifestazioni renali (slide 43 – 46)

Il rene è l'elemento fondamentale, le manifestazioni dipendono dagli immunocomplessi e dagli anticorpi anti-DNA; il coinvolgimento renale era la causa più comune di morte nei pazienti con LES. Ora il 10% circa dei pazienti dializzati si sottopone al trattamento in seguito a danni renali da LES.

(slide 46: immagine in immunofluorescenza, che va a "disegnare" il glomerulo)

- Manifestazioni neuropsichiatriche

Di tipo nervoso, tra cui neuriti, epilessia, neuriti periferiche (il paziente non sente più un arto o perde la sensibilità, può comparire un danno motorio), o di tipo psichiatrico, più subdole, come stati fobici, demenziali, allucinazioni, depressione date da manifesta atrofia dell'encefalo. Tutte queste patologie sono date dal danneggiamento dei vasi e del microcircolo e non da danno diretto dei neuroni.

- Altre manifestazioni cliniche

Tra cui sierositi, pleuriti, pericardite, ascite, impegno polmonare con polmonite interstiziale (non comune ma è una causa di morte importante nel LES) e alterazione della diffusibilità dei gas (che viene indagata con la diffusione della CO), ipertensione polmonare che dà scompenso cardiaco destro, miocardite, endocardite (che può essere confusa con un'endocardite batterica); enterocoliti, pancreatite; ematologiche come anticorpi anti globuli rossi con test di Coombs indiretto positivo e anemia emolitica.

(slide 48) Questo è un versamento pleurico nel LES; vi insegno un trucco: quando guardate una RX torace dovete sempre osservare gli sfondati pleurici, cioè il polmone di solito nella parte basale tra diaframma e parete toracica deve formare un angolo acuto. Se così non è vuol dire che c'è un versamento pleurico.

(slide 50) Questa è una atelectasia polmonare multipla, possono esserci manifestazioni a carico delle mucose (slide 51) come detto in precedenza, oppure anticorpi contro membrane delle valvole cardiache (slide 52) che danno soffio cardiaco.

- Vasculite del microcircolo (slide 53-55)

Altra manifestazione gravissima è quando gli immunocomplessi sono così numerosi da dare vasculiti al microcircolo. Quando questo avviene il paziente sta malissimo, può avere gli indici di flogosi molto elevati, ha un rischio di morte a breve. Potrete avere anche il fenomeno di Reynaud.

Profilo biochimico

Agli esami di routine si manifesta modesta anemia normalmente associata alla flogosi, leucopenia, trombocitopenia, si potrà trovare l'anticoagulante lupico, VES elevata, PCR meno elevata; può esserci diminuzione del complemento che è un indice prognostico molto grave. Quando questo avviene si diventa estremamente aggressivi con la terapia.

Poi c'è la sierologia classica, che il più delle volte supporta la diagnosi.

Gli ANA sono l'esame di screening che si fa. Per essere considerati diagnostici devono essere sopra 1 a 80 per il sospetto clinico, 1 a 160 si comincia a sospettare, quanto più sale più gli verrà attribuito un significato clinico. Inoltre l'aspetto del preparato che viene descritto dal laboratorista ci aiuta a fare diagnosi. L'aspetto non deve essere omogeneo, ma deve avere una localizzazione specifica, ad esempio attorno al nucleo.

Gli ENA tipici del LES sono Sm, SSA, SSB, oppure gli anticorpi contro il DNA nativo. Nel 5% dei pazienti la sierologia è negativa perché non abbiamo ancora imparato ad usare gli anticorpi giusti e a trovare quelli corretti nei pazienti.

Abbiamo associato anche la presenza di particolari autoanticorpi al quadro clinico. Ad esempio quando ci sono gli anticorpi anti DNA è molto più comune l'impegno renale.

Possono esserci ANA anche in soggetti che non hanno nessuna patologia, e questo può portarci a diagnosi errate o a non sapere cosa fare; sappiamo tuttavia che la stragrande maggioranza di pazienti che sviluppa la malattia, se aveva del siero conservato da analisi precedenti, già in quel siero aveva ANA presenti (studi eseguiti principalmente dall'esercito americano tramite le loro sieroteche).

Come fare diagnosi di una malattia così eterogenea? È molto difficoltoso e si tende a fare diagnosi quando si hanno 4 manifestazioni tra quelle elencate più una bioumorale. (slide 63)

Il LES ha anche complicanze che non sono legate alla malattia. Infezioni, osteonecrosi della testa del femore (*slide 65*) che è comune per l'uso di cortisone e si moltiplica se il paziente ha il LES. Il LES fetale (*slide 66*) cheserà modesto e transitorio perché passeranno solo le IgG nel feto.

Potremo avere Lupus da farmaci (*slide 67*), che si sviluppa per cause genetiche. Molti dei farmaci che danno queste reazioni sono poco usati ormai, a parte l'isoniazide. Qual è la differenza con il lupus normale? Forma clinica molto più modesta, autolimitante, in cui gli anticorpi anti ds-DNA sono negativi. (*slide 68*)

Gli anticorpi anti-fosfolipidi nel lupus sono la causa più comune di aborto spontaneo (verranno spiegati nella prossima lezione).

Lezione di Reumatologia del 16/10/2013 (1)

Lezione di reumatologia del 16/10/2013

Sbodinatrice: Sartori Giulia

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Fino ad ora abbiamo trattato una malattia autoimmune, il LES, che è un po' l'esempio classico di malattia autoimmune sistemica. Ci sono patologie sistemiche e di organo: il LES è "la più sistemica" di tutte, ha molti sintomi che sono di tipo sistemico -febbre, astenia- ma un qualsiasi organo può essere coinvolto. C'è coinvolgimento di cute e articolazioni, ma anche del sistema ematopoietico, del gastrointestinale, sierositi – pericardite e peritonite- e così via.

All'interno del LES spesso autonomamente possono comparire degli auto-anticorpi che vanno contro i fosfolipidi di membrana. Questi anticorpi si possono richiedere, si dicono anticorpi anti-fosfolipidi, oppure anche anti-cardiolipina, che fu la prima di queste sostanze a essere identificata e che fu estratta dal cuore.

Come ci si accorse di questa malattia? In condizioni normali, se si aggiunge un anticoagulante – ad esempio l'eparina- ad un campione di sangue, aggiungendo dei fattori della coagulazione il sangue tenderà comunque a coagulare.

Ci si accorse invece che nei pazienti affetti da lupus il sangue in queste condizioni non coagulava. Non avveniva la coagulazione in particolare aggiungendo degli strati endoteliali, nonostante che, quando l'endotelio viene "ferito", esso stimola l'attivazione della coagulazione attraverso l'attivazione di diversi processi con degli intermedi che sono dei fosfolipidi che promuovono questa cascata (i fosfolipidi sono ad esempio cruciali nell'attivazione del fattore IX). Questi pazienti non solo non coagulavano, ma prendendo il siero di questi pazienti e aggiungendolo al sangue di un soggetto normale il sangue e non coagulava: questo venne definito "anticoagulante lupico".

Incredibilmente la malattia che poi si è scoperto sottendere alla presenza di questi anticorpi ha una propensione elevatissima di trombosi, in quanto questi anticorpi legandosi sull'endotelio ai fosfolipidi di membrana all'interno del torrente circolatorio in realtà scatenano la coagulazione, perché fanno emergere questi antigeni: la reazione antigene-anticorpo in vivo determina localmente trombosi, rivelando gli antigeni e danneggiando un pochino anche l'endotelio. Qual è il quadro clinico che lo rivela? I pazienti originali in cui è stato individuato il fenomeno erano affetti da lupus e quindi avevano un quadro sintomatologico vario, ma poi ci si è accorti che questi anticorpi non erano limitati a pazienti che avevano il lupus ma potevano comparire anche in altre persone.

Di solito il quadro clinico è molto modesto, senza grandi manifestazioni. C'è però una condizione in cui questa coagulazione può avvenire più facilmente e dà un fenomeno tipico delle sindromi da anticorpi antifosfolipidi: l'aborto. Una quota molto elevata degli aborti al terzo/quarto mese avviene in donne con anticorpi antifosfolipidi. Nella circolazione placentare come sapete si formano alcuni laghi di sangue all'interno dei quali il processo coagulativo è molto favorito, per cui questa è una delle cause principali di aborto. Le pazienti che hanno questo quadro possono essere seguite con una serie di terapie: si somministrano sostanze anticoagulanti fino a superare quella fase di formazione della placenta che è particolarmente critica (poi questa terapia verrà proseguita fino alla fine, ma la cosa fondamentale è preservare la placenta nel periodo della sua formazione).

Ci sono pazienti in cui questi anticorpi provocano anche altri sintomi al di fuori dell'aborto: sintomi come processi di coagulazione intravasale disseminata, manifestazioni a carico di grossi vasi (spesso sono i vasa vasorum a essere colpiti, ma poi il danno si trasferisce ai grandi vasi). Qualsiasi manifestazione immaginabile che determina trombosi di una vena o di un'arteria può essere causata da questa condizione.

Quando richiedere la ricerca di anticorpi antifosfolipidi? In tutte le condizioni in cui voi vedete una predisposizione alla trombosi sia venosa che arteriosa. In un paziente in cui a una certa età compare una trombosi dell'arteria renale, o con delle tromboflebiti ricorrenti, è indicato ricercare questi anticorpi. Nei criteri laboratoristici si possono ricercare gli anticorpi anticardiolipina, gli anticorpi anti anticoagulante lupico, anche se in verità è un test che viene fatto, ma raramente, perché è poco sensibile, anche se la sua presenza lo rende molto specifico perché indica un quadro molto avanzato di malattia. [Frase poco chiara NdR]

Parleremo ora di un po' di terapia perché negli ultimi anni purtroppo la medicina si è estremamente specializzata e molto spesso i farmaci usati dagli specialisti sono un po' sconosciuti agli internisti, per il semplice motivo che non li utilizza nessuno al di fuori dello specialista. Tuttavia è importante che un medico sappia perlomeno di cosa stiamo parlando quando nominiamo questi farmaci. Quelli che si conoscono diffusamente sono gli **immunosoppressori**, di questi quello più noto a tutti è il cortisone. Il cortisone (che perifericamente convertito a cortisolo, che poi agisce) è in grado di bloccare sia l'immunità cellulo-mediata sia quella umorale, in maniera molto molto rapida. Però il cortisone non è la soluzione per nessuna delle malattie autoimmuni. Quando nel '48 Kendall scoprì il cortisone tutti i giornali del mondo titolarono: "trovata la cura per l'artrite", perché dopo pochi giorni di trattamento con il questa sostanza, i pazienti stavano benissimo.

Ma con il passare degli anni ci si è accorti dell'enorme quantitativo di effetti collaterali del cortisone, tra i quali vi era l'attività mineralcorticoide. Noi siamo riusciti nei cortisonici di nuova generazione a eliminare l'attività mineralcorticoide di ritenzione del sodio, ma tutti gli altri effetti metabolici rimangono e noi non abbiamo un cortisone che sappia distinguere tra l'effetto sul sistema immunitario e sul metabolismo. Voi sapete che il cortisolo è procatabolico: tende a distruggere ossa, cute, tutti i tessuti connettivali per favorire la [NDR registrazione disturbata non riesco a capire se dice linfogenesi o mucogenesi], per creare più mucose. Questo è un il meccanismo alla base di tutti gli effetti collaterali, l'assottigliamento della cute, l'osteoporosi ecc.

Potete ridurre tutta la terapia delle affezioni infiammatorie reumatologiche a questo: come posso ridurre il più possibile - e possibilmente a sospendere- la terapia con cortisone? Non tutte le malattie reumatologiche rispondono al cortisone (la sclerodermia che fra poco tratteremo non risponde al cortisone), ma la stragrande maggioranza risponde benissimo. Tuttavia per via dei suoi effetti collaterali noi preferiamo usare il cortisone il meno possibile, allora si fa ricorso ad altri farmaci i più classici sono i così detti immunosoppressori, elencati nella slide. Quasi tutti questi farmaci nascono come farmaci per le neoplasie, perché quasi tutti bloccano la proliferazione cellulare. Naturalmente noi sfruttiamo la loro capacità di agire di più sulle cellule ad alto turnover, e quelle del sistema immunitario sono ad alto turnover. Alcuni hanno proprio una particolare attività sulle cellule del sistema immunitario, però anche questi farmaci hanno tutti gli effetti collaterali che sono tipici degli antitumorali, cioè non riescono a essere selettivi unicamente sul sistema immunitario. Tuttavia vengono ancora ampiamente utilizzati. Uno di questi è la ciclofosfamide una sostanza che blocca la sintesi di DNA; il metotrexate, un antifolico -la folina è indispensabile nella sintesi del DNA e l'mRNA. L'azatiopirina che agisce sempre come antipurinico e il micofenolato che agisce come antiguaninico.

Questi sono gli immunosoppressori classici, il guaio di questi farmaci è che - la tossicità a dire il vero è un po' variabile- danno molti effetti collaterali perché bloccano la sintesi anche di moltissime altre cellule. Ad esempio il metotrexate che blocca il sistema immunitario ed è molto usato nell'artrite reumatoide, quando lo somministro ad un paziente il primo sintomo che avverte è la nausea, perché il farmaco la proliferazione di un altro tipo di cellule altamente proliferanti: quelle del tratto gastrointestinale. Ce ne sono di più o meno tossici; la ciclofosfamide è di gran lunga la più tossica, va usata con estrema cautela. Questi sono tutti farmaci che usiamo nel lupus. Ci sono altri farmaci usati nella terapia del LES come l'idrossiclorochina. Sono farmaci molto antichi, venivano usati persino nell'antica Grecia. La corteccia di china, cinchona officinalis [*non sono sicura che sia il nome corretto la registrazione è disturbata e ho cercato di trarre l'informazione da internet NDR*] da sempre usata come lassativo, in parte come antidolorifico. Poi la clorochina ha avuto un enorme sviluppo, perché modificandola leggermente in chinino è stata usata come farmaco per la malaria, tant'è che oggi classifichiamo questi farmaci come antimalarici. Questo è un farmaco è stato usato per molti anni, per la verità con modestissimi risultati, ma soltanto da pochissimi anni si è capito come funziona. Agisce downstream nel processo infiammatorio sui Toll-like Receptors, cioè nel processo proteine che si trovano all'interno del citoplasma e che tendono a favorire il processo infiammatorio teso normalmente ad eliminare batteri.

Questi sono i farmaci utilizzati fino a 10 anni fa, che quindi molti medici conoscono. I farmaci veramente nuovi sono i così detti **farmaci biologici**. I primi di questi farmaci biologici sono stati sviluppati per andare ad agire contro citochine particolari. Mano a mano che si inquadrava il ruolo delle diverse citochine nell'ambito della risposta immunitaria, si è cominciato a pensare di utilizzare anticorpi neutralizzanti queste citochine, per bloccarne l'azione. Siamo quindi in una fase molto più selettiva rispetto agli immunosoppressori che bloccavano la proliferazione di tutte le cellule, e visto che le attaccavano tutte probabilmente riuscivano ad inibire abbastanza efficacemente anche l'azione del sistema immunitario. Naturalmente queste citochine hanno ruoli diversi: Il LES è una malattia in cui l'immunità prevalente è di tipo umorale, quindi i linfociti coinvolti sono i linfociti B. La citochina più in grado di stimolare i linfociti B è il Bliss. La terapia nuova del LES, disponibile in Italia da un anno, è appunto un anti-bliss che blocca l'attivazione dei linfociti B, il Belimumab. Oppure potete usare un farmaco che è invece c'è già una decina di anni che distrugge i linfociti B: il rituximab. Oppure potete bloccare IL-6. Naturalmente come usare e quando usare questi farmaci non compete a questo corso, sappiate perlomeno qual è l'approccio generale nella terapia delle affezioni reumatiche.

SCLERODERMIA

Ora passiamo a trattare un'altra malattia autoimmune, la sclerodermia o sclerosi sistemica progressiva (SSP). E' una patologia relativamente rara. La prevalenza riportata sui libri è di 20:100 000 abitanti, in realtà è un po' improbabile perché pensate che noi stessi nella reumatologia di Verona ne seguiamo circa 180 pazienti. Sono malattie croniche quindi sostanzialmente il reumatologo deve farsi carico dei pazienti e seguirli costantemente. Quel dato probabilmente è fortemente sottostimato, verosimilmente la vera prevalenza è più del doppio. Anche questa è una malattia, come il LES, che colpisce più le donne che gli uomini. Esordisce intorno ai 40-50 anni, ma può esordire in realtà a qualsiasi età. Elementi essenziali

Riassumiamo gli elementi essenziali. C'è una forma diffusa e una circoscritta, che hanno due pattern anticorpali un po' diversi, per cui potrebbero anche essere considerate due patologie distinte, però siccome hanno molto elementi in comune sono considerate due forme diverse di una stessa patologia. Vi sono anche forme prive di sclerodermia.

Cosa vuol dire sclerodermia? Significa sclerosi diffusa del derma, un processo che determinerà distruzione della cute e di tutti i suoi annessi. Ci sono forme della sclerodermia con tutte le manifestazioni senza sclerodermia, con sclerosi del derma e altre manifestazioni che hanno altre manifestazioni che sono anche le più gravi e più rischiose per la vita del paziente. Vi ho già

accennato a un'overlap, un concetto che vedremo tra poco. Molti pazienti con patologie autoimmuni hanno manifestazioni sistemiche con forme intermedie: un po' il LES, un po' la sclerodermia, un po' la polimiosite.

La sclerodermia è una malattia autoimmune sistemica tanto è vero che si caratterizza per una sierologia positiva. Cosa si intende per sierologia? Parliamo di sierologia quando parliamo di misurazione di positività di anticorpi, sierologicamente positivo o sieropositivo indica che siamo in grado di rilevare autoanticorpi, come gli ANA ad esempio che sono presenti nel 90% dei casi. Io qui [nella slide] vi ho messo un po' di semiologia sui significati dei termini che usiamo. ispessimento della cute significa che non l'epidermide, ma tutto il derma, appare come ispessito e indurito; puffy fingers, manifestazioni periferiche con ingrossamento delle parti distali delle dita ad esempio

Qui è spiegato il significato di termini come ulcere cutanee e teleangectasia.

La sclerodermia è una malattia tipicamente cutanea anche se non la cura affatto il dermatologo. La prima manifestazione sarà proprio l'ispessimento della cute. Ci sono anche forme di ispessimenti della cute di tipo costituzionale, congenite: le morfee. Le morfee sono punti di cute sclerotica quasi fusa con il sottocute (il derma si fonde con il sottocutaneo). Si tratta di morfee localizzate, che possono anche essere delle linee. Magari noi non ce ne accorgiamo ma magari un 10% della popolazione ha delle piccole morfee congenite, che tendono quando compaiono a dare impressione di una dermatite: c'è questo arrossamento della cute, che diventa ispessita e arrossata e tipicamente marginato (cioè con un rossore centrale che si risolve con una cicatrice e si espande gradualmente). Lo avevamo visto un po' anche nel LES, soltanto che questa evoluzione graduale nelle forme limitate prende solo una parte del corpo, nelle forme diffuse lo prende tutto. Questo processo si esaurisce con la cicatrice, con grave danno del sottocute, tanto è vero che distruggendo il derma distruggo ghiandole sudoripare, peli, terminazioni nervose che andranno a scomparire. Il paziente avrà progressivamente una cute sempre più rigida, dura, difficile da sollevare - perché il derma aderisce al sottocute-, anelastica e con perdita degli annessi cutanei.

Cosa fa scatenare questa malattia che ha andamento cronico e lento, ma molto grave? L'insulto iniziale è sempre a carico dei piccoli vasi. Per motivi che in parte non sono stati chiariti ancora adesso - ma comunque per processi autoimmuni- questi anticorpi determinano un ispessimento dell'endotelio determinando dei danni ischemici ai tessuti e un altro processo che vedremo fra poco. Quello però che ancora di più caratterizza questi anticorpi è che -per motivi solo in parte noti- determinano uno stimolo alla sintesi di connettivo: il connettivo sottostante viene danneggiato, ma in risposta c'è una iperproliferazione di fibroblasti che produrranno molto tessuto fibroso. Il derma, che è costituito normalmente da fibre elastiche ma anche da moltissime altre sostanze, viene sostituito da questo connettivo denso, compatto e assolutamente non fisiologico.

[cfr slide 7] Questa enorme proliferazione del tessuto connettivale va a strozzare questi tipi di cellule che sono degli acini (pancreas o qualsiasi altro organo acinoso).

Ci sono molte ipotesi patogenetiche. Quello che sicuramente accade è che un evento iniziale, scatenato sicuramente dalla presenza di autoanticorpi, da un lato può determinare un danno diretto dell'endotelio, l'attivazione delle piastrine e quindi poi un danno anche di tipo ischemico. Oppure dall'altro lato può determinare un'attivazione immunitaria sia delle cellule sia B che T, che innescherà una cascata di eventi - noi non sappiamo perché avviene quella cascata piuttosto che un'altra- che risulta nell'iperproduzione di tutte quelle citochine in grado di favorire la proliferazione dei fibroblasti (TGFbeta, PDGF).

Qualche tempo fa un italiano ha trovato che ci possono essere degli anticorpi che sono in grado di attivare il PDGF. Il recettore per PDGF [lui dice PDGF ma nella slide mostra il recettore Ndr] è costituito da due subunità che sono attivate nel momento in cui si congiungono tra loro, molte citochine funzionano allo stesso modo. Secondo questa ipotesi ci sono degli anticorpi in grado di legarsi e favorire quindi l'attivazione.

Domanda studente : Contro cosa è diretto l'anticorpo? *Risposta*: Contro il recettore del PDGF che è sempre presente ma normalmente non è attivo, l'anticorpo lo attiverrebbe. In effetti in una certa percentuale di pazienti è stato trovato questo anticorpo contro PDGF, ma solo nel 2-3% dei pazienti. Quindi questa ipotesi patogenetica molto suggestiva si può applicare solo a un numero limitato di pazienti. Questa ipotesi era interessante perché dimostrava come gli anticorpi siano anche in grado di attivare e stimolare qualcosa: questo avviene anche per esempio nel caso della tiroide. Ci sono anticorpi contro un recettore presente nella tiroide in grado di causare ipertiroidismo, la stessa cosa vale per il surrene. *Domanda studente*: Tornando al discorso precedente gli eventi scatenati quali sarebbero? *Risposta*: Noi non lo sappiamo, potrebbero anche essere degli autoanticorpi contro ad esempio un componente dell'endotelio che determina poi il danno endoteliale. Ma bisogna ipotizzare la presenza di un anticorpo che si dirige specificatamente contro quelle cellule. Ne approfitto per chiarire un concetto: noi misuriamo tanti autoanticorpi, un laboratorio ne può misurare centinaia. Nel 90% dei casi questi anticorpi li definiamo come non-patogenetici, non c'è un rapporto causa-effetto. Sono rilevatori della presenza di malattia, ma l'anticorpo che determina il danno spesso non lo conosciamo.

Gli anticorpi antiDna nel lupus li conosciamo, ma nell'artrite reumatoide ad esempio abbiamo anticorpi anti IgG: per quale motivo? Cosa centra questo con la sinovite? Probabilmente non centra nulla. La malattia si sviluppa con tanti autoanticorpi noi ne sappiamo misurare alcuni e usiamo quelli come rilevatori della presenza di malattia. Questo è un esempio un po' opposto perché troviamo un bellissimo anticorpo che spiegherebbe moltissime cose, ma che noi troviamo solo in 2-3% dei pazienti.

Manifestazioni Cliniche La principale e la più precoce è il **fenomeno di Raynaud**; questo è uno spasmo vascolare che interessa quasi esclusivamente le mani. Per un processo la cui causa è ancora poco nota in cui nel 90% dei casi si determina spasmo in tutte le arteriole a valle di un insulto. Per chi presenta questo fenomeno, improvvisamente, soprattutto per effetti scatenanti sia emotivi e di vario genere - ma soprattutto in risposta al freddo - le ultime parti delle dita diventano bianche pallide, per via dello spasmo dell'arteria che impedisce il flusso di sangue a valle.

Ma come sapete la CO2 è un forte vasodilatatore venoso quindi il risultato di questo spasmo dopo 2-3 minuti è che le venule post-capillari si dilateranno e quindi ci sarà un ritorno venoso - in quei laghi che si formano il sangue torna indietro. Poiché è sangue venoso, la mano diventa bluastro. Quando lo spasmo si risolve - lo spasmo non è una lesione organica- si ha vasodilatazione con iperperfusione sanguigna (le dita diventano rosse). Il dito diventa dolente, il dolore è pulsante perché c'è vasodilatazione e tutto si esaurirà nel giro di qualche minuto. Il 20% delle giovani donne sane ha questa condizione, magari leggera, ma lo ha avuto. E' un fenomeno molto comune.

Se uno ve lo riferisce potete anche evocarlo, può essere limitato ad es dito o anche esteso Nella popolazione generale è presente per un 4-30%, nel 20-30% delle giovani donne. Naturalmente se ce l'ha ce l'ha in inverno più che in estate. Il fenomeno di Raynaud può essere evocato anche dal contatto con metalli poiché sono buoni conduttori di calore, mi basta il contatto con un oggetto a 20°C (perché il calore della mia mano, circa 36°C, passa nel blocco di metallo che ha temperatura inferiore, simulando ciò che avviene col freddo ambientale). C'è una forma – quella del 20% delle ragazze giovani- che viene definita primitiva, perché non è legata a nessuna patologia, ma ce ne sono forme legate a patologie. La patologia più comune che correla con il fenomeno di Raynaud è la sclerodermia.

In passato il fenomeno di Raynaud era molto frequente in alcune malattie professionali che determinavano una forte sollecitazione dei vasi – ad esempio chi usava il martello pneumatico, se era predisposto, manifestava il fenomeno. Altri fattori scatenanti potevano essere delle sostanze chimiche. Una piccola digressione a riguardo: una di queste sostanze è presente in alcuni tipi di oli tossici come l'olio di ricino e l'olio di colza. Nei primi anni settanta in Spagna comparve una strana malattia che per mesi non si riuscì a capire. Questi malati avevano una manifestazione simile alla sclerodermia ma con un impegno polmonare importante e molto frequenti erano le morti. Prima di scoprire la causa passarono due anni, e la causa era una frode alimentare. In Spagna in quegli anni l'olio di oliva veniva venduto porta a porta. Alcuni venditori pensarono di “allungare” l'olio di oliva con un po' di olio di colza, dal costo molto inferiore, per avere un guadagno maggiore. Il grossista che vendeva l'olio però aveva già fatto la stessa cosa. Il risultato finale era che l'olio che veniva venduto aveva circa il 25% di contenuto di olio di colza, e perciò era tossico e portava a questa malattia. Così si scoprì che anche sostanze chimiche possono provocare un quadro simile alla sclerodermia.

Il fenomeno di Raynaud è tipico di molte malattie o situazioni: in primo luogo la sclerodermia, ma anche il LES, danni aterosclerotici, uso di farmaci come betabloccanti o sostanze tossiche come cloruro di venile (che è stato abolito), ecc.. Queste sono le differenze fondamentali tra il fenomeno di Raynaud primitivo e quello legato a malattia come la sclerodermia:

- quello primitivo si manifesta in età giovanile, quello secondario in età avanzata;
- gli episodi sono rari per la forma primitiva e sono dovuti all'esposizione al freddo, mentre nel caso di quello indotto da sclerodermia gli episodi sono quotidiani;
- in quello primitivo non c'è danno ischemico, mentre in quello secondario data l'imponenza del fenomeno le acrocianosi risultano in un danno ischemico delle estremità delle dita;
- in quello primitivo la sierologia è negativa e lo è anche la capillaroscopia?? [discorso non chiaro].

Gli eventi che caratterizzano il fenomeno di Raynaud nella sclerodermia sono: si ha una vasocostrizione legata a una iperreattività (quello delle giovani donne è dovuta a un ipertono alfa-adrenergico, cioè a un'iperattività delle terminazioni alfa-adrenergiche che determinano un vasospasmo). Questo determina un danno endoteliale: l'endotelio soffre, con proliferazione dell'endotelio stesso e tendenza alla trombosi locale e quindi fase vasodilatativa che si traduce in teleangectasia.

[cfr slide 34] In questo paziente affetto da fenomeno di Raynaud manca un dito perché l'esito frequente di questi fenomeni è il fatto che i danni ischemici sono di tale entità da rendere necessaria l'amputazione.

Altre manifestazioni della malattia

Le più evidenti e che per prime ci fanno fare diagnosi sono le **manifestazioni cutanee**, anche se non sono le più gravi. La prima cosa che si può vedere è a livello del letto ungueale: questo è il punto dell'organismo in cui i capillari sono più esposti. Con la capillaroscopia si mette una forte luce dietro la mano, e amplificando il disegno in uno schermo si vede distintamente il letto capillare. Qui i capillari fanno delle anse, perché è una circolazione di tipo terminale. Nelle *slide 30* si può vedere il quadro caratteristico di sclerodermia: un danno vascolare fa sì che i letti capillari si dilatino, si alterino nella loro struttura, per cui si perde il tipico aspetto di palizzata. Questo quadro è molto suggestivo di danno capillare che in una percentuale molto alta di casi sottende la presenza di sclerodermia. Questo esame viene fatto di routine per valutare se la terapia funziona o per confermare la diagnosi. Quando si vedono questi laghi venosi che si dilatano e si invertono, in alcuni casi si possono vedere delle **teleangectasie** (da tele: finale e ectasie: allargamento, dei vasi). Per capire se una manifestazione cutanea è effettivamente una teleangectasia si schiaccia con il dito: infatti in questo modo il sangue viene schiacciato via e il rosso scompare. Appena si rimuove il dito il sangue torna in sede e la cute ritorna rossa. Questo sistema viene utilizzato per capire se gli arrossamenti sono legati a teleangectasia. Le più comuni angectasie sono dovute alle vene varicose: i soggetti con vene varicose hanno angectasie agli arti inferiori. In questo caso se si schiaccia rimane comunque un'area di colorito rosa (ciò è dovuto al fatto che oltre a queste angectasie c'è uno stravasamento di sangue che non può essere eliminato con la semplice pressione e cambierà colore dal rosso al viola al marrone, a causa dell'evoluzione del processo di degradazione dell'emoglobina), comunque, schiacciando, si elimina completamente l'ectasia.

Il danno maggiore nello sclerodermico è il **danno ischemico**. Nel paziente che ha continui spasmi arteriosi prima o poi compaiono danni ischemici con possibili calcificazioni. Quando compaiono danni ischemici di questo tipo si interviene con i vasodilatatori per evitare la sclerodermia come manifestazione. Altro elemento importante è il **danno cutaneo**: la cute diventa priva di annessi cutanei, diventa dura e anaestica e non è possibile sollevare l'epidermide dal sottocute. Questo indurimento provocherà che i movimenti saranno impacciati: il paziente non riesce a muovere le mani, o se la manifestazione compare a livello della faccia, questa diventa amimica, la fessura della bocca si restringe perché non è possibile ampliarla. La **facies** dello sclerodermico è molto tipica.

Quanto detto vale per la forma diffusa. Se invece la forma è limitata, non è solo meno grave, ma si identifica come una malattia distinta, tant'è che ha avuto una denominazione: CREST. CREST è l'acronimo che identifica i vari elementi di questa variante che sono: **calcificazioni dei tessuti con danno ischemico – Fenomeno di Raynaud – Esofagite – Sclerodattilia** (=non è coinvolto tutto il derma ma le dita sono coinvolte quasi sempre) – **Teleangectasia**.

Questo quadro clinico ha anche un quadro immunologico specifico, una propria sierologia: è dovuto a **anticorpi anti-centromero** (il centromero è un nucleo proteico che serve a incardinare la duplicazione dei cromosomi). Questi si possono vedere con

immunofluorescenza creando un vetrino con numerose cellule in fase mitotica. Oggi gli Ab anti-centromero possono essere identificati anche in maniera diversa, ad esempio usando cellule di Clostridium che esprimono sempre il centromero.

La forma diffusa può avere tutte le manifestazioni della CREST, ma ne avrà anche altre: c'è un impegno di tutta la cute dell'organismo e molto frequenti sono i danni di altri organi e apparati:

- frequenti manifestazioni muscolo- scheletriche;
- quasi sempre danno delle mucose. Cioè quello che si vede sulla cute si riproduce anche a livello delle mucose;
- impegno polmonare, che è la causa di morte più comune: la sclerosi polmonare non risponde al trattamento;
- possibili manifestazioni pericardiche;
- manifestazione grave: renale con insufficienza renale che può portare a diagnosi;
- aumentato rischio di tumori.

NB: in tutte le malattie autoimmuni c'è un aumentato rischio di tumori e di malattie cardiovascolari. Le malattie cardiovascolari sono imputate allo stato di flogosi che favorisce il danno endoteliale e quindi vascolare. Per i tumori è difficile stabilire se la causa sia l'autoimmunità oppure i farmaci, che riducono le difese immunitarie nei confronti degli agenti patogeni (con aumentato rischio di malattie infettive) ma anche dei tumori.

Uno dei segni tipici della sclerodermia, soprattutto della forma diffusa, è il **danno esofageo**. Si parla spesso di danno esofageo perché questo può essere valutato più facilmente, ad esempio con pasto di bario e radiografia. In questi pazienti l'esofago appare dilatato perché non è più elastico, e ciò fa sì che ogni volta che il paziente ingerisce un boccone l'esofago si sfianca. Ciò che si vede nell'esofago avviene in tutto il tubo gastroenterico: il collagene diventa molto denso, si perde il tessuto elastico che viene distrutto, così come la muscolaris mucosae. L'esofago in tal modo si trasforma in un rigido tubo facilmente ulcerabile e danneggiabile. Il paziente avrà reflusso. Lo stesso vale per digiuno, colon, ecc.. Se si fa una biopsia si riscontra sempre il danno vascolare associato non solo a ischemia, ma anche a iperproduzione di tessuto connettivo.

La malattia può colpire altri vasi, come quelli del polmone. Il **polmone** diventa **sclerodermico**. Ciò dà un danno di tipo interstiziale. Il danno è valutabile con le prove spirometriche in quanto viene alterata la diffusione dei gas. Con la prova spirometrica si valuta la capacità vitale, cioè l'aria che esce in seguito a inspirio e espirio profondo. Un polmone sano ha una capacità vitale di 4 litri. Con le prove spirometriche si valuta in quanto tempo viene espulsa questa aria. Se c'è uno spasmo bronchiale, come ad esempio nell'asma, questa espulsione avverrà più lentamente. Ci sono anche test che misurano la capacità del polmone di scambiare gas: si va a vedere come avviene la diffusione di CO. Quando ci sono impegni polmonari tipici di malattia autoimmune si ha un danno prevalentemente di tipo interstiziale e l'evoluzione può essere monitorata sia con radiografia o TAC – in cui si vede l'ispessimento del parenchima -sia tramite la diffusione del CO. Nelle prove spirometriche il risultato viene espresso in percentuale del normale. Un soggetto normale ha 100%. Sotto l'80% c'è malattia. In questi pazienti la diffusione della CO cala progressivamente e quando arriva sotto al 60% il paziente comincia a fare fatica a respirare e quando arriva al 30% non riesce più ad alzarsi dal letto. Alla fine muore per insufficienza respiratoria perché non c'è una cura.

Anticorpi

- **Anticorpi anticentromero**: hanno un'elevata specificità, ma non sono molto sensibili (cioè in molti pazienti con sclerodermia non si trovano gli anticorpi anticentromero). Nella forma limitata di sclerodermia però sono presenti in una percentuale piuttosto elevata: 80% di sieropositivi.

- **Anticorpi antiSCL70** (la sigla deriva dal 70[^] paziente con sclerodermia). La loro denominazione è cambiata da quando si è scoperto l'antigene contro il quale sono diretti: questi sono **anticorpi contro la topoisomerasi I**. Sono tipici della forma diffusa, quindi se un paziente presenta sieropositività agli SCL70 la sua prognosi diventa molto negativa, e ancora più negativa se sono presenti sia gli anticorpi anticentromero che antitopoisomerasi.

- Altri, tra cui anticorpi **antiDNAPolimerasi**.

La presenza di un tipo di anticorpi rispetto ad un altro è indicativa di prognosi, ma dà anche indizi sul tipo di coinvolgimento che bisogna aspettarsi: ad esempio, anticorpi SCL70 predispongono a danno polmonare, mentre gli anti-DNAPolimerasi prospettano un coinvolgimento renale. Quindi gli anticorpi ci permettono di:

- fare diagnosi
- capire la prognosi
- capire quali sono gli organi la cui funzione deve essere monitorata più strettamente.

Trattamento

La sclerodermia è una delle poche malattie autoimmuni che non rispondono al cortisone.

Non esistono nemmeno molti farmaci: delle volte si usano gli immunisoppressori come il mofetil micofenolato.

Tutto lo sforzo terapeutico è quindi concentrato sulla **dilatazione dei vasi**: nello spasmo vasale infatti è identificato l'elemento patogenetico fondamentale di molte delle manifestazioni della malattia per cui le cure sono orientate a dilatare i vasi. Si usano **vasodilatatori** come gli ACE-inibitori, i sartani o i calcio-antagonisti. Ci sono anche farmaci anche contro l'endotelina, che è la citochina che determina lo spasmo dei vasi. L'endotelina è stata molto studiata negli anni scorsi perché si sperava di poter agire contro l'endotelina per eliminare lo spasmo muscolare post-ischemico. Il danno ischemico infatti determina un vasospasmo a valle. In Natura spesso si assiste a fenomeni che sono fenomeni fisiologici altamente qualificanti in fisiologia, ma che diventano un problema in patologia. L'endotelina che si libera a valle di un danno vascolare, serve a ridurre la perdita ematica, quindi è una protezione. Quindi, sostanze anti-endotelina sono in grado di eliminare in parte questo spasmo e determinare vasodilatazione. Se il danno ischemico è particolarmente severo – ad esempio compare un'ulcera – si fa infusione di **prostacicline** endovena. Le prostacicline determinano vasodilatazione che dura pochi secondi, ma se il paziente viene infuso per otto ore, durante questo periodo di tempo riesce a perfondere numerosi vasi. Facendolo ogni mese, il paziente riesce a trarne qualche beneficio.

[Domanda dello studente: perchè vengono impiegati gli SSRI (cfr slide 47)? Il professore non risponde ma si limita a leggere uno schema operativo mostrato nella slide. Dice di non sapere che vengano usati SSRI].

Lezione di Reumatologia del 23/10/2013 (1)

LEZIONE di REUMATOLOGIA del 23 ottobre 2013

Sbobinato: Verena Zerbato

Revisore: Giulia De Cao

Il professore continua l'argomento delle connettiviti.

SINDROME DI SJOGREN

La sindrome di Sjogren è una malattia autoimmune. E' caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi e tende a colpire tutte le ghiandole esocrine. Dal punto di vista clinico però la malattia si manifesta principalmente con un interessamento delle ghiandole salivari e delle ghiandole lacrimali. Il paziente affetto da tale sindrome lamenta una diffusa secchezza del cavo orale (*xerostomia*, ndr) e dei dotti lacrimali (*xerofthalmia*, ndr) tanto che si viene a determinare un quadro definito *sindrome secca*. E' raro che vengano colpite altre ghiandole esocrine. Ad esempio può essere colpito il pancreas ma in maniera meno grave di quanto accade nelle ghiandole salivari e lacrimali. Il processo è molto lento, la malattia può andare avanti anche per 40 anni, quindi un danno funzionale pancreatico è un po' meno probabile e può essere percepito come una modesta difficoltà digestiva per deficit di produzione di enzimi pancreatici.

Dal punto di vista anatomopatologico tale sindrome è caratterizzata dalla presenza di infiltrati di linfociti B che determinano una distruzione delle ghiandole esocrine. Anche se non è ancora stato chiarito del tutto, si pensa che questa sia una malattia monoclonale del tutto simile a un linfoma di tipo B. Tanto è vero che c'è una piccola percentuale di pazienti affetti da sindrome di Sjogren (1%) che sviluppa dei veri e propri linfomi di tipo B.

Epidemiologia:

è una malattia molto più comune nelle donne (rapporto col sesso maschile 9:1), nelle quali le manifestazioni cliniche sono anche più gravi. Infatti, una malattia ha manifestazioni cliniche più gravi nel sesso in cui è più comune.

Questa malattia non porta a morte ma comporta una qualità di vita molto deteriorata soprattutto dal punto di vista psicologico.

Spesso i pazienti sviluppano psicosi e depressione.

E' una malattia relativamente comune. A Verona ci sono 150 pazienti affetti da questa sindrome, la sclerodermia e il LES invece colpiscono più pazienti, mentre l'artrite reumatoide è enormemente più frequente (1% della popolazione).

Manifestazioni cliniche:

si hanno principalmente a carico del cavo orale e dei dotti lacrimali con la già citata sindrome secca. Gli infiltrati linfocitari distruggono le ghiandole salivari e lacrimali.

La sindrome di Sjogren si associa frequentemente ad artrite reumatoide e al fenomeno di Raynaud. [Ndr: *Vasospasmo eccessivo per uno stimolo fisiologico di vasostrizione per stimoli simpatici (emozione, spavento) o passaggio da ambienti caldi a freddi. Si verifica soprattutto in quei distretti a maggior dispersione calorica e minore richiesta metabolica (più sacrificabili) cioè le dita.*]

Anche la cute può essere secca e il paziente può avere delle lesioni di tipo eczematoso che vengono curate con l'applicazione di creme idratanti.

Come si fa diagnosi:

- il **quadro clinico** precedentemente descritto e la descrizione dei sintomi analoghi (secchezza cavo orale e occhi) sono fondamentali. Sono il primo elemento che deve indurre a sospettare una sindrome di Sjogren.

- Una volta che si hanno questi elementi (sensazione di secchezza) si devono condurre delle **indagini anticorpali**. E' compatibile con questa sindrome un pattern anticorpale con ANA e SS-A e SS-B positivi. Questo dato si riscontra nel 90% dei pazienti con sindrome di Sjogren.

- **Reumatest**, che in presenza della sindrome è positivo (verrà trattato durante la prossima lezione sull'artrite reumatoide, malattia che ha come questa sindrome reumatest positivo)

Vi sono poi altri esami che si fanno per confermare o meno la diagnosi:

- **biopsia**. Solitamente si fa la biopsia delle ghiandole salivari, eseguendo il prelievo biotico entrando dalla bocca. La procedura è relativamente semplice e viene eseguita dal chirurgo maxillo-facciale. Per le altre ghiandole esocrine la biopsia è più complessa.

Le biopsie si possono fare durante tutte le fasi della malattia. Anche quando la struttura della ghiandola è distrutta, tramite la biopsia si può rilevare la presenza di una componente linfomonocitaria monoclonale.

- **scintigrafia**, veniva fatta nel caso in cui vi fossero delle anomalie strutturali della ghiandola esocrina legata a stati infiammatori ecc.

- **ecografia/ tac**, vengono eseguite ora in caso di analoghe anomalie strutturali della ghiandola

- **esami di laboratorio:** VES e PCR possono essere un po' mosse ma la VES non è comunque elevatissima come in altre connettiviti

Esistono poi altri test (vedi slide) che servono per quantificare il danno che il paziente sta subendo. Ad esempio il **TEST di SCHIRMER** è usato per quantificare il danno funzionale subito dalle ghiandole lacrimali. L'esecuzione del test è molto semplice. Si mette della carta assorbente nella cavità oculare e la si lascia per 5 minuti. Poi si toglie e si va a vedere per quanti mm si è bagnata. Il test è abbastanza grossolano ma dà un'idea del danno presente a livello delle ghiandole lacrimali. Questo test viene eseguito anche perchè molto spesso sia la secchezza del cavo orale che quella oculare non sono problemi di tipo funzionale ma psicologico. Quando si è emozionati ad esempio capita che il cavo orale sia secco. Questo perchè in una situazione di ansia si ha un tono adrenergico aumentato che determina una diminuzione della secrezione salivare. La stessa cosa può succedere a livello degli occhi. Questo test consente dunque di fare diagnosi differenziale, capire quindi se la secchezza orale e oculare sono dovute alla sindrome di Sjogren o no.

E' stata invece abbandonata la scialometria e la scialografia.

Aspetto obiettivo:

- **GHIANDOLE SALIVARI:** nella fase iniziale, quando la componente flogistica può essere presente, le ghiandole salivari possono apparire dilatate e il paziente invece che avvertire secchezza, può avvertire dolore e tumefazione che a livello della parotide sembrano assomigliare a quelli avvertiti in caso di orecchioni. Nella fase più avanzata della malattia, quando si ha distruzione delle ghiandole salivari, le ghiandole non appaiono più dilatate e non sono più dolorabili. In questo caso si può rilevare la presenza di un intervento monoclinale.
- **OCCHIO:** chi presenta secchezza in sede oculare e non idrata in maniera corretta e continuata gli occhi (è responsabilità del medico ricordare al paziente di continuare a reidratare gli occhi) presenta facilmente delle lesioni corneali. Queste sono evidenziate comunemente dagli oculisti tramite il policolore rosa bengala (*colorante solubile in acqua, ndr*). Si insitilla questo colorante nella palpebra e questo va a fissarsi, evidenziandole, dove sono presenti delle lesioni corneali. Il rosa bengala viene enormemente usato in pronto soccorso nel caso di botte all'occhio per vedere se sono presenti lesioni corneali. Infatti in caso vi siano il medico deve provvedere a lavare correttamente l'occhio e a prescrivere una terapia antibiotica perchè il paziente è naturalmente più esposto a infezioni. Un test per verificare il danno alle ghiandole è il test di Shirmer: si mette carta assorbente nella cavità oculare e si va a vedere quanti millimetri sono bagnati in 5 minuti.

Terapia:

Inizialmente per la sindrome secca della **bocca** si cerca di stimolare la salivazione il più possibile e si danno al paziente delle caramelline al limone, il quale è un forte secretagogo e almeno nelle fasi iniziali può far passare la secchezza orale. I sostituti di saliva sono pochi usati perchè in genere si preferisce usare un po' di acqua, che il paziente ingerisce spontaneamente ogni volta che mangia. Durante la fase più avanzata della malattia si possono usare invece la pilocarpina o la cevimulina (?). Queste sono sostanze che tendono a fluidificare e favorire la secrezione delle ghiandole.

Per quanto riguarda gli **occhi** possono essere usate le lacrime artificiali e anche la pilocarpina, anche se questa non è molto usata perchè ha un effetto immediato e di breve durata.

Le lacrime artificiali, che si trovano normalmente in farmacia, sono delle soluzioni isotoniche che vengono somministrate in gocce a livello dell'occhio. A tale soluzione spesso si aggiungono acido ialuronico e sali che hanno una funzione di tipo lenitivo. Naturalmente la quantità di lacrime artificiali da mettere dipende dal contesto in cui il paziente si trova. Se sta in una casa con poca polvere e senza riscaldamento avrà bisogno di poche gocce, se invece starà in un posto molto polveroso e con riscaldamento allora avrà bisogno di più gocce. Si raccomanda al paziente di usarle con moderazione perchè si associano a complicazioni (frase incomprensibile).

Fisiopatologia:

E' molto importante perchè può essere la base per una futura terapia.

L'ipotesi patogenetica più accreditata è quella che tutto parta da un'infezione virale. Questo virus potrebbe avere un tropismo per le ghiandole salivari. Un virus coinvolto potrebbe essere ad esempio quello della parotite. L'infezione virale potrebbe attaccare direttamente le APC (cellule presentanti l'antigene), attivando la produzione alterata di anticorpi, i quali attaccherebbero poi le ghiandole. Si ha poi una perpetuazione del processo infiammatorio per la stimolazione continua delle cellule B, tanto che tipici della malattia sono gli infiltrati di linfociti B.

Le citochine più interessate sono i BAFF che favoriscono la proliferazione dei linfociti B. E' coinvolto anche l'interferone che potrebbe favorire il danno cellulare.

Le prospettive future per le terapie riguardano quindi:

- farmaci che portano alla distruzione dei linfociti B (Metuximab, Rituximab)
- farmaci che portano al blocco dell'interferone

- farmaci che portano al blocco del BAFF

Ci sono già studi che dimostrano l'efficacia del Rituximab. Questo si usa nel caso in cui si abbia linfoma B oppure nella fase iniziale della sindrome.

Si deve ricordare che spesso non si riesce sempre a identificare il tipo di connettivite soprattutto nella fase iniziale della malattia. Per cui si fa una diagnosi di *connettivite indifferenziata* perchè appunto non si è sempre in grado di classificare nosograficamente un paziente per avere una malattia piuttosto che un'altra. Queste malattie infatti si intersecano tra loro. La sindrome di Sjogren è centrale perchè una discreta quota di pazienti che ne sono affetti presenta anche la sclerodermia o il LES o la polimiosite o l'artrite reumatoide o l'artrite nodosa. Anche il LES è centrale come la sindrome di Sjogren. Spesso inoltre le connettiviti si associano ad altre patologie autoimmuni come la Cirrosi Biliare, la tiroidite di Hashimoto, enteriti infiammatorie croniche come la colite ulcerosa e il morbo di Crohn, pancreatiti autoimmuni, diabete, nefriti, neuriti ecc. Per cui fenomeni di autoimmunità sono presenti in moltissime malattie ma quelle sistemiche vengono studiate specificatamente dai reumatologi.

Il marker principale dell'artrite reumatoide è la polimiosite, il versamento muscolare. Il marker principale della malattia è il CPK.

POLIMIOSITE e DERMATOPOLIMIOSITE

Sono delle connettiviti autoimmuni.

Sono presenti due forme, una giovanile (molto rara) e una dell'adulto.

Queste due malattie hanno un interessamento di tipo muscolare. Sono presenti degli infiltrati linfomonocitari nel muscolo, il quale viene lesionato organicamente e fisiologicamente.

Alcuni pazienti le sviluppano nella fase finale di una neoplasia. Questi quadri autoimmunitari sono probabilmente evocati dai tumori stessi.

Epidemiologia:

Sono malattie relativamente rare. L'incidenza è di 'X' e la prevalenza potrebbe essere 0.

Molto spesso le cure che si fanno mandano in remissione la malattia e per questo si ha questa differenza tra incidenza e prevalenza della malattia. La prevalenza è sproporzionata rispetto alla incidenza perchè la malattia può guarire. Nell'artrite reumatoide avviene il contrario.

Manifestazioni cliniche:

Il paziente lamenta prima dolore e poi soprattutto **debolezza muscolare** che può esitare anche in una vera e propria atrofia muscolare in assenza di trattamento. Vengono colpiti i muscoli più grandi.

Può interessare anche **organi interni**, si può avere interessamento gastrointestinale e polmonare (fibrosi polmonare e dispnea da sforzo che si valuta con la spirometria).

Può entrare in un quadro generale di connettiviti miste quindi si può avere anche fenomeno di Raynaud.

In una quota di pazienti, quelli con Dermatopolimiosite, si può sviluppare una **dermatite** che si sviluppa su parti del corpo che vengono abitualmente esposte al sole. I pazienti con dermatopolimiosite hanno questa dermatite soprattutto in zona periorbitaria (probabilmente questa ha la stessa base fisiopatologica dell'eritema del LES). Questo permette di fare subito diagnosi differenziale con il LES, nel quale le manifestazioni cutanee consistono nel tipico eritema a farfalla che non si trova in zona periorbitaria. A tal proposito si può fare un'ipotesi: forse la cute è diversa nelle diverse parti della faccia, altrimenti non si spiegherebbe questa diversa distribuzione delle lesioni nelle due malattie.

Sul dorso delle mani questi pazienti presentano anche i cosiddetti **BOTTONI di GOTTRON**, lesioni eritematose-papulose che assomigliano alla psoriasi anche se l'eritema è molto più spiccato rispetto a quest'ultima.

Diagnosi:

Oltre al quadro clinico elementi che ci permettono di fare diagnosi sono:

- **enzimi muscolari elevati**, principalmente creatinfosfochinasi (CPK, enzima che catalizza la fosforilazione della creatina, con consumo di ATP), enzima che aumenta moltissimo quando c'è un danno muscolare. Questo è il principale marker della malattia. Inoltre sarà un marker che andrà monitorato nel tempo per valutare la progressione della malattia. Altri enzimi che possono essere usati per valutare il danno muscolare sono: LDH, transaminasi. I valori normali di CPK sono inferiori a 200 UI/l.

- la diagnosi di certezza viene fatta con la **biopsia** muscolare, che viene fatta con un ago più grosso del normale. Questa però si fa molto raramente. Se si fa si trovano infiltrati linfomonocitari e fibre muscolari atrofiche.

- **risonanza magnetica**: dà un quadro molto tipico, per cui ultimamente si preferisce questa alla biopsia

- non si può fare diagnosi con indagini anticorpali perchè non sono ancora stati individuati tutti gli autoanticorpi coinvolti. Ce ne sono talmente tanti che non sono ancora stati individuati quelli che danneggiano i muscoli. Ma sicuramente queste sono delle malattie autoimmuni. Spesso quelli individuati non sono in grado di giustificare il quadro clinico. Inoltre nella maggior parte dei pazienti con polimiosite non sono presenti pattern anticorpali.

Nel 30% dei pazienti si trovano degli anticorpi anti-citoplasmatici. Ve ne sono altri che sono diagnostici per la malattia ma che hanno una sensibilità talmente bassa che si misurano solo a scopi di ricerca.

- **VES** moderatamente elevata

- **mioglobina** elevata, ma questo esame non si fa.

Caso clinico: paziente donna giovane ricoverata in reparto che presentava quadro clinico compatibile con polimiosite con impegno polmonare (fibrosi polmonare) e valore di CPK di 1500 UI/l. Curata con cortisone. Dopo una settimana di terapia (con cortisone) in ospedale la CPK si è abbassata a 800 UI/l. La paziente riferisce che sul piano funzionale è molto migliorata ed è

passata dal dover muoversi servendosi dell'ausilio di un girello a fare la scale da sola. La paziente è stata ricoverata per la complicanza polmonare perchè in assenza di complicanze la polimiosite è trattata in ambulatorio.

Caso clinico: paziente rumeno muratore che lamentava astenia muscolare. Il medico di base aveva capito che il paziente aveva dolori compatibili con un'artrite e gli ha prescritto del cortisone. Il paziente trovava beneficio nel prendere cortisone e talvolta lo prendeva anche senza consultare il medico. Quando il paziente è arrivato in reparto con dolore muscolare il valore della cpk era 400 quindi non era diagnostico per la polimiosite. Questo perchè il paziente prendendo cortisone aveva nascosto il suo problema. In questo caso per fare diagnosi si fa biopsia muscolare. Si fa perchè bisogna avere la certezza diagnostica per prescrivere la terapia adeguata. Infatti una terapia con 50 mg di betacortene per un mese va data con estrema accortezza. Potrebbe favorire diabete, in una donna in menopausa potrebbe portare a fratture osteoporotiche da cortisone.

Fisiopatologia - eziopatogenesi:

La fisiopatologia non è ben conosciuta. L'ipotesi più recente è del 2012. Secondo questa ipotesi gli autoanticorpi si formano sulle cellule muscolari immature, quelle di riserva che sono presenti in tutti i muscoli. Ogni muscolo ha infatti delle cellule muscolari che sono ancora immature. Queste cellule proliferano dopo un danno muscolare. Per cui dopo un danno muscolare e dopo la proliferazione di queste cellule potrebbe avere inizio questa malattia. Si ha la perdita della tolleranza nei confronti di antigeni espressi su queste cellule che normalmente però non sono così abbondantemente espressi. L'automantenimento del processo è sempre lo stesso. Ovvero ci sono degli autoanticorpi che fanno proliferare i linfociti B. Quando si ha una proliferazione dei linfociti B nel sangue troveremo molti autoanticorpi, cosa che non vale invece per quelle malattie autoimmuni che portano ad una proliferazione abnorme di linfociti T. Nella polimiosite gli infiltrati che si trovano nei muscoli sono di linfociti T, per cui la presenza di autoanticorpi nel sangue si ha solo in alcuni casi (nel caso del linfociti B). Nella sindrome di Sjogren invece gli infiltrati sono di tipo B per cui si trovano autoanticorpi nel 90% dei pazienti. Vi sono malattie che da questo punto di vista presentano un quadro intermedio come l'artrite reumatoide e la sieropositività (presenza di autoanticorpi) si ha nel 50% dei casi. Non si sa ancora perchè alcune malattie facciano proliferare i linfociti B e altre i T. Nel processo fisiopatologico sono coinvolte anche delle citochine come TNF, BAFF, IL-1, IL-2 e IL-17, in particolare questa citochina sembra essere la più interessata tanto che sono ora in studio dei farmaci che mirano a distruggere i linfociti Th17.

Terapia:

la cura più efficace sia per la forma giovanile che per quella dell'adulto al momento è rappresentata da **Cortisone** ad elevatissime dosi (si comincia con 50mg di betacortene). Talvolta vengono somministrate anche **immunoglobuline e Rituximab**. Quest'ultimo non funziona bene perchè funziona più sui linfociti B mentre questa malattia è una malattia che coinvolge più i linfociti T. Le Ig si usano, invece, nei casi più gravi, in pronto soccorso. Solitamente si danno Ig generiche provenienti da donatori. Queste vanno a coprire l'antigene nei confronti dell'anticorpo. Si usano poco perchè funzionano per un breve periodo, in cui il pz però sta meglio.

CONNETTIVITE MISTA

E' una connettivite che è un mix di sclerodermia, artrite reumatoide e polimiosite.

Si caratterizza da tutte le altre sindromi perchè sono presenti ad alto titolo anticorpi ENA ANTI nRPP (*anticorpo antinucleo specifico per un antigene nucleare ribonucleoproteico, ndr*). Questi anticorpi possono essere dosati.

Quando ci sono questi con analogo quadro clinico possiamo parlare di connettivite mista e possiamo fare una diagnosi specifica.

Manifestazioni cliniche:

Ci possono essere versamento renale, impegno polmonare (vedere se all'RX si vede versamento pleurico. Si ricorda che per capire se c'è un versamento pleurico bisogna vedere l'angolo tra diaframma e parete toracica. Se è acuto non c'è versamento, se invece troviamo un arrotondamento vuol dire che il versamento c'è).

Inoltre possono essere presenti in maniera più o meno variabile: manifestazioni eritematose, fenomeno di Raynaud, sclerodattilia (indurimento della cute che dà aspetto tipo ragno). Può essere coinvolto anche l'esofago che si presenta dilatato.

Il prof. affronta due casi clinici di pazienti che ha incontrato la mattina stessa.

Caso Clinico 1: Paziente donna con un LES da diversi anni. Ha sempre badato maggiormente all'impegno articolare, che curava di tanto in tanto con cortisone (5mg-25mg). Ora, dopo 30 anni dalla diagnosi la paziente riferisce un dolore ingravescente all'anca che non scompare con il cortisone e che le provoca un blocco funzionale dell'articolazione. La paziente lamenta anche un forte mal di schiena. Il primo sintomo potrebbe essere necrosi asettica del femore (complicanza del LES in paziente che prende da molto tempo cortisone) e il secondo sintomo potrebbe essere dovuto ad uno schiacciamento vertebrale osteoporotico.

Caso Clinico 2: paziente donna di 60 anni dipendente dell'azienda ospedaliera con diagnosi di sclerodermia di 15 anni fa. La paziente per questi anni ha trattato bene la sintomatologia cutanea e tramite infusioni regolari di prostaciline riusciva a trattare abbastanza efficacemente le manifestazioni ischemiche ricorrenti a livello delle dita. Ora la paziente da un po' di tempo lamenta fatica a respirare. Questo potrebbe essere dovuto a una malattia respiratoria (versamento polmonare di tipo fibrotico).

ARTRITE REUMATOIDE

E' una malattia infiammatoria cronica (ndr).

Si pensa che sia una malattia comparsa nella storia dell'umanità solo dal '700.

Si tratta di una malattia con un'incidenza e una prevalenza molto variabili tra i gruppi etnici. Quindi si differenzia da alcune malattie trattate finora che invece hanno una prevalenza e un'incidenza tipiche. Ad esempio il LES è un po' più comune nella razza negra. Queste malattie hanno una componente genetica quindi è abbastanza probabile che vi siano queste differenze nei vari gruppi etnici.

Anche le manifestazioni cliniche dell'AR sono molto variabili.

Nel caso dell'artrite reumatoide quando si dice che è più diffusa nei paesi del nord rispetto a quelli del sud (vuol dire che è più grave) è perchè nei paesi dove è più prevalente ci sono delle condizioni ambientali che ne fanno aumentare la prevalenza e l'incidenza. Tra queste condizioni ambientali ci sono: forme più gravi della malattia, maggior numero di diagnosi della malattia stessa e clima freddo. Si ipotizza infatti che un clima più freddo o più umido tenda a favorire una maggiore espressione clinica della malattia e quindi il numero di diagnosi fatte è maggiore. I caucasici che vivono nel nord Africa hanno un'incidenza dell'AR più bassa rispetto ai caucasici che vivono nel nord d'Europa. Da sottolineare però che anche nelle razze africane l'AR è relativamente comune

L'AR ha una prevalenza e un'incidenza tre volte superiore nelle donne rispetto agli uomini. In realtà questo dato è parzialmente vero perchè bisognerebbe fare una correlazione anche con l'età. A 50 anni infatti il rapporto M:F relativamente all'incidenza della malattia è di 1:4 ma con il passare degli anni questo rapporto cambia e dopo i 70 anni diventa di 1:1. Questo aspetto è molto importante. Se una malattia fosse diffusa solo nelle donne ci sarebbe da pensare a un deficit legato al cromosoma X o al fatto che il cromosoma Y sia protettivo. Andando a vedere infatti i polimorfismi genetici correlati all'AR si nota che non c'entrano con il cromosoma X. Poichè la malattia è più diffusa nelle donne ma presente anche negli uomini probabilmente la causa di ciò è da ricercare nell'assetto ormonale differente che i due sessi hanno. Gli estrogeni, in generale, sono proinfiammatori e favoriscono l'attivazione del sistema immunitario mentre il progestinico ha effetto opposto. E' evidente che in gravidanza, tipica condizione in cui si ha abbondante produzione di progesterone, si abbia una remissione dell'AR nel 90% dei casi, che però si rimanifesta subito dopo il parto. Man mano che ci si allontana dalla menopausa il quadro ormonale di una donna si modifica avvicinandosi di più a quello di un uomo. Quindi l'incidenza della malattia nei due sessi diventa molto simile.

Domanda: la paziente con AR una volta che va in menopausa presenta una differente sintomatologia?

No, potremmo dire che la malattia è sempre latente in tutti noi ma quanto si manifesta si ha un'amplificazione del processo fisiopatologico caratteristico, che avviene attraverso delle citochine precise che nell'AR sono sovraesprese. Nell'AR la citochina che automantiene il processo è il TNF. Ora ci sono farmaci anti-TNF (non sempre i pazienti rispondono a queste terapie in maniera piena perchè si può avere un cortocircuitazione del sistema).

E' possibile che dopo tanti anni di malattia non vi siano più sintomi di artrite e che le articolazioni non siano più dolenti anche se estremamente deformate e danneggiate funzionalmente. Questo perchè il paziente può aver eliminato completamente l'antigene sinoviale e ha distrutto tutte le proprie articolazioni e la malattia si attenua. Talvolta scompaiono anche gli autoanticorpi.

Il paziente non lamenta più dolore perchè l'articolazione è completamente distrutta.

C'è stato un periodo in cui un prof a Milano curava l'AR con iniezioni intrarticolari di Rifampicina. Questo rimedio non era molto brillante anche se il paziente non sentiva più male, nonostante l'articolazione avesse perso la normale funzionalità. Infatti con questa metodica si arrivava alla completa distruzione della sinovia e dunque dell'articolazione.

Domanda: progesterone può essere usato per curare AR?

Può essere un'ipotesi plausibile ma non è la cura della malattia. Molte malattie autoimmuni potrebbero essere legate all'attivazione del cortisolo. L'idrossilazione del cortisone avviene localmente nel tessuto infiammato. E' probabile che il progesterone sia una delle sostanze in grado di attivare localmente il cortisone a cortisolo, mentre gli estrogeni hanno un effetto opposto. Il cortisone è ormone del catabolismo ma anche del sistema immunitario. In reumatologia si usa perchè va ad agire sul recettore dei linfociti T bloccandone drammaticamente la proliferazione. In reumatologia si sfrutta questo effetto e spesso il cortisone rappresenta l'unica arma a disposizione. La sfida per i farmacologi del futuro sarà quella di avere un cortisone che sia selettivo solo per i linfociti dell'articolazione, avere quindi un potente immunosoppressore selettivo.

Lezione di Reumatologia del 30/10/2013 (1)

30/10/2013

Lezione di reumatologia

Sbobinatore e revisore: Pizzini Michela

ARTRITE REUMATOIDE

È la malattia più comune nell'ambito della patologia, insieme alla patologia reumatica che è diventata molto più comune negli ultimi 30-40 anni.

Perché è così importante? Perché in verità è molto comune: i dati epidemiologici ci dicono che nei paesi del nord è presente una prevalenza dell' 1 per cento (cioè è interessata una persona ogni 100); l'incidenza è dell'uno per mille. Probabilmente in Italia questi numeri sono un po' più bassi (probabilmente anche un po' diversi tra nord e sud).

Voi pensate che ci sono 3000 persone affette da artrite reumatoide nel solo Comune di Verona, questo per darvi un'idea delle dimensioni del problema.

In generale tale malattia è più comune nelle donne che negli uomini con un rapporto di 3 o 4 a 1. Questo rapporto tuttavia stranamente cambia con l'avanzare dell'età, per cui ad esempio dopo i 70 anni il rapporto maschi femmine è molto più ... Sono stati studiati un'infinità di polimorfismi genetici che sono associati alla maggiore incidenza di artrite reumatoide. Qui ne ho elencati alcuni che sono quelli classici DR4 e il complesso HLA è quello più comune. Però ne sono stati identificati moltissimi altri e probabilmente è chiaro che è una malattia che ha una componente genetica (perché si associa anche ad altre malattie autoimmuni) con un correre di moltissimi geni che la favoriscono ed è anche importantissimo il fattore ambientale. Vedremo per questa patologia l'importanza del fumo come elemento patogenetico nella comparsa dell'artrite reumatoide. Di solito compare verso i 40 anni, però il suo picco di incidenza è probabilmente verso i 70, quindi è una malattia che ha anche una comparsa tardiva, però di solito a 30-40 anni comincia; comunque vi assicuro che con una malattia così comune voi vi troverete con moltissime persone di 25-30 anni che sviluppano l'artrite reumatoide. Come compare? Innanzitutto vi dico subito che noi la chiamiamo **sinovite** perché è una patologia in cui l'organo/la parte anatomica colpita in maniera specifica è la sinovia. Vedremo che può colpire anche altri organi e apparati, però tipicamente noi la chiamiamo sinovite.

Scorrerò rapidamente alcune immagini per darvi una idea di cosa sia l'artrite reumatoide proprio perché, siccome è così comune, vi capiterà di diagnosticarla sull'autobus o incontrando la gente o i parenti, essendo una patologia così comune che inevitabilmente, anche se farete un altro mestiere, vi capiterà di incontrare molto spesso.

Quando incomincia, questa sinovite l'unico segno che darà sarà una **tumefazione delle articolazioni**: colpisce tante articolazioni, ma alcune non le colpisce mai. Nelle dita comincia con l'interessare le interfalangee prossimali oppure le metacarpo-falangee. Vi anticipo già che non interesserà mai le interfalangee distali. Alla radiografia non compare assolutamente nulla. C'è soltanto tumefazione dei tessuti molli e questa è la fase in cui la malattia ha soltanto provocato una infiammazione della sinovia e, come dato anatomico questa si ispessirà moltissimo, tanto da diventare il marker della malattia. Questa sinovia si gonfia, prolifera con i condrociti che si metteranno a palizzata e diventeranno estremamente spessi. Poi l'infiammazione interesserà soltanto per motivi di contiguità anche le strutture della capsula articolare, quindi le **strutture tendineo-legamentose** delle articolazioni perché colpisce prevalentemente le articolazioni diartrodali. Mano a mano che l'artrite evolverà, avrà alcune caratteristiche che dipendono dalla singola articolazione colpita, nel senso che si caratterizza per una progressiva deformazione delle articolazioni e questo è l'aspetto più caratteristico della malattia, tant'è vero che volgarmente dalla gente spesso viene chiamata "artrite deformante" perché tende a deformare le articolazioni (la prossima volta vi farò vedere che le deformazioni nascono anche dall'artrosi, quindi da un processo degenerativo e non infiammatorio). Si avrà quindi erosione dell'osso per cui quest'ultimo verrà deformato, interesserà poi progressivamente anche strutture sinoviali di altro tipo.

Oltre alle articolazioni diartrodali, la sinovia dove si trova?

La struttura sinoviale è un tessuto che produce del liquido sinoviale, il quale è molto lubrificante, ricchissimo soprattutto di acido ialuronico che funziona come un grandioso lubrificante...costa caro!

Usato in chirurgia estetica, questo zucchero composto è sostanzialmente una proteina a cui vengono attaccati in maniera sequenziale tantissimi zuccheri a catena...dando poi polimeri di enormi dimensioni che possono raggiungere anche 4 milioni di dalton di peso molecolare.

Oltre che nelle articolazioni diartrodali, lo troverete per esempio anche nelle **guaine tendinee**. Il tendine, per poter scorrere così agevolmente, deve inevitabilmente stare dentro a un canale che è perfettamente lubrificato. Per cui la guaina tendinea è fatta di tessuto sinoviale con le stesse identiche caratteristiche delle articolazioni diartrodali. Ovviamente l'artrite colpisce anche quella sinovia.

Per cui quelle che vedete qua sono cisti sinoviali, nel senso che la sinovia si ingrandisce, può anche essere distrutta, forarsi, bucarsi e quindi dare difficoltà al movimento: lo scorrimento del tendine all'interno di questa sinovia è impedito. Si possono instaurare meccanismi a valvola.

Naturalmente se voi distruggete questa guaina sinoviale per via di una infiammazione potrebbe anche rompersi il tendine.

Vedete queste dita a penzolini: sono quelle dita in cui il tendine dell'estensore si è rotto o si è allungato per cui il pz non riesce più a sollevare le dita della mano ed è quindi il primo importante segno di deformità.

Però potreste vedere un quadro con della tumefazione, per esempio, delle articolazioni in questo caso metacarpo-falangee e qui anche il polso è tumefatto e se andaste a palpare qui sentireste il liquido sinoviale, cioè una struttura morbida sotto...questo liquido sinoviale sarà infiltrato di acqua, di sale e di cellule infiammatorie che riducono la vischiosità però ne aumentano il volume; voi avrete quello che chiamiamo **versamento articolare**. Tra procedure diagnostiche che si fanno in reumatologia c'è anche quella di bucare... (che noi eseguiamo in ecoguida): noi possiamo entrare, aspirare il liquido e analizzarlo per andare a vederne le caratteristiche. Questo liquido sinoviale perde vischiosità perché si è arricchito di infiltrato linfocitario, di essudato infiammatorio e ha perso invece acido ialuronico. Anzi, gli enzimi lisosomiali che caratterizzano il processo infiammatorio degradano l'acido ialuronico e da qui la perdita di vischiosità.

Il test che si faceva moltissimi anni fa, prima di fare altri esami, consisteva nel prendere una goccia di liquido sinoviale, lo si metteva tra pollice e indice e poi si allargavano le dita. Un buon liquido sinoviale consentiva di tirare un filo molto lungo prima che si spezzasse., quello del pz con artrite reumatoide si spezzava appena si cominciava a separare le due dita. Ovviamente questo si tende a fare poco, però questo tipo di test si fa ancora perché ci dà comunque un'idea se (il liquido) sia essudato o un trasudato o uno stato infiammatorio.

Naturalmente le formazioni che sottendono la reumatoide sono le più svariate e hanno nomi caratteristici: di solito si parla proprio, per esempio, di "mani a colpo di vento", cioè mani deviate verso l'ulna compartente. Le formazioni sono imponenti e

gravissime e dopo un certo punto comportano una disabilità drammatica. Purtroppo questa è la conseguenza di un 50-60 % di artriti reumatoidi.

Perché queste deformazioni?

In parte lo abbiamo già spiegato: la sinovia proliferata, distrugge i tendini e quindi tutta l'impalcatura dell'articolazione viene evidentemente distrutta. Però quello che la caratterizza di più è che viene "mangiato" anche un pezzettino di osso. Le erosioni progrediscono fino a decapitare pezzi di osso interi.

Slide: in a) l'erosione è accennata, in b) è un po' avanzata mentre in c) è chiarissima. Sembra quasi un morso che va a corrodere l'osso.

Man mano che si distruggono i capitelli, l'osso non sta più in piedi, si deforma e il legamento alla lunga si romperà e avremo il quadro visto prima, cioè le deformazioni che sono la conseguenza della distruzione dei capitelli ossei combinata al danno poi dei legamenti e dei tendini. Questo è il quadro radiologico.

Quindi la **radiologia** ha un ruolo molto critico nell'artrite reumatoide e tuttora noi usiamo la radiografia standard per andare a vedere e quantificare il danno osseo. Molte volte può essere importante anche clinicamente.

Oggi abbiamo farmaci molto efficaci nell'artrite reumatoide e uno degli obiettivi di queste terapie è quello di andare a vedere se i buchi avanzano o no e la radiografia è il metodo standard per dirci se l'erosione si è sviluppata o meno. Oggi la tecnologia moderna fa cose molto più raffinate, per esempio l'**eco-color-dopler**. Nell'immagine vediamo la fase iniziale dell'artrite, in cui si vedono i due capitelli ossei di una metacarpo-falangea. L'eco-color-dopler ci fa vedere il profilo del metacarpo e anche quello del carpo, con legamenti e cute. Possiamo vedere da questo se c'è una interruzione, come qui già comincia ad esserci una interruzione della corticale ossea che poi si è perfettamente bucata. Oltre a questo ci siamo dotati anche del color: il fenomeno color-dopler svela la quantità di sangue che percola quel tessuto, quindi vedete una intensa vascolarizzazione in un punto dove il pz magari comincia ad avere male oppure un po' di tumefazione.

È un fenomeno che si basa sul flusso di sangue: (nell'immagine in questione) questi vasi si approfondiscono nell'osso, interrompono la corticale e stanno formando l'erosione. L'immagine eco-color-dopler fa vedere cose (erosioni) molto prima di quello che accade in radiografia e lo usiamo, soprattutto il colore, per andare a vedere se c'è infiammazione o meno perché purtroppo le terapie che abbiamo a disposizione possono rallentare il danno osseo ma non si può tornare indietro. Se siamo riusciti a controllare l'infiammazione poi è ragionevole pensare che non proceda il danno scheletrico.

Alla radiografia successiva notare il polso completamente distrutto dal processo artritico e seguono altre immagini con varie altre deformità.

Per ora ho fatto vedere soltanto **mani** (e poi vi dirò come si distribuisce l'artrite). Naturalmente non è soltanto una malattia con un interessamento delle sole mani, ma colpisce anche moltissime altre articolazioni. Per esempio, può estendersi anche a **ginocchia e gomiti**. Per quanto riguarda le ginocchia, si sente molto spesso parlare della cisti di Baker: è abbastanza comune e si verifica anche nell'artrosi. Cos'è tale cisti? Immaginiamo la sinovia che avvolge il ginocchio come una palla con dentro il liquido sinoviale. Immaginiamo che a un certo punto il processo infiammatorio a carico di questa sinovia possa determinare un piccolo forellino, cioè una riduzione della consistenza di questa palla. Mano a mano che la prex per il processo infiammatorio aumenta all'interno del ginocchio, in questo punto della palla che ha meno resistenza/consistenza, anche proprio per il processo infiammatorio, dalla parte posteriore di questa palla esce tale cisti, che non è altro che una espansione della sinovia. È un reperto molto comune di cui sentirete parlare spesso. Ecco, uno dei segni iniziali di interessamento al ginocchio potrebbe essere questa cisti di Baker.

(L'artrite reumatoide) colpisce anche i piedi che possono assumere formazione anomala. Può colpire persino il femore (potrebbe anche essere artrosi, ma sarà il quadro clinico globale a definirla così) fino a distruggere l'articolazione (entrambe quelle del femore).

E così via..

Riassumendo, se fate una indagine diagnostica per vedere il progredire delle deformazioni dell'artrite reumatoide, fate la radiografia standard. Per andare a vedere in maniera molto precoce le erosioni o vedere se c'è infiammazione userete l'eco-color-dopler, l'ecografia per vedere i segni di erosione e l'effetto color-dopler per vedere se c'è infiammazione (più rosso vedete, più c'è infiammazione). Può anche essere usata la **scintigrafia**: è un esame che si basa sostanzialmente sul turn over osseo. Quando c'è un processo infiammatorio a carico dell'osso, il tessuto molle aumenta molto e la scintigrafia rivela questo ... (non si capisce bene).

Tuttavia, oltre a questo, attualmente si può usare anche la risonanza magnetica.

Quali sono le articolazioni colpite?

In reumatologia si usano questi stampini (vedi slide), questi omini stampati accanto al diario clinico del pz ponendo crocette sulle articolazioni tumefatte o infiammate. Ne stampiamo due: uno per l'infiammazione e uno per la tumefazione e segniamo quante ce ne sono. Non è una cosa fatta a caso perché contando poi le articolazioni colpite potete calcolare un indice di attività di malattia. Per esempio questo è un DAS 28: conta 28 articolazioni per livello di tumefazione e dolore, li sommiamo insieme, aggiungiamo la PCR e da questo algoritmo viene fuori questo punteggio di gravità.

Elementi da riportare nell'artrite reumatoide:

- **La tendenza a interessare prima le articolazioni periferiche e poi il progredire verso il centro**, quindi è una artrite con caratteristica di centripicità, è centripeta, parte dalla periferia e viene verso il centro. Comincerà a interessare prima le mani (

articolazioni interfalangee), poi i polsi, poi i gomiti, poi le spalle e le anche. Non interessa le interfalangee distali e questo elemento differenzia la reumatoide dalla artrite psoriasica.

- **È simmetrica:** se c'è interessamento iniziale delle interfalangee della mano sinistra, quasi sempre contemporaneamente ci sarà anche interessamento della mano destra.
- **È aggiuntiva:** il pz la prima volta riferirà disturbi tipo dolore alla mano (che è un dolore molto tipico), noi lo cureremo e lo seguiremo e magari dopo un anno riferirà dolore anche al gomito, al ginocchio e poi anche alle spalle o le anche... e così via. Questo perché si allarga, ma questo non comporta la guarigione, per esempio, della mano. Gomito, spalla, ginocchio si aggraveranno al danno precedente.

Che disturbi sente il paziente? Il pz con l'artrite sta molto male perché non riesce nei movimenti. La caratteristica più importante dal punto di vista clinico e che servirà per la diagnosi è la **rigidità**. Il pz riferirà che, per esempio, alla mattina non riesce a chiudere completamente la mano. Gli servirà più di un'ora prima di riuscire a chiuderla dal momento del risveglio e questo è un andamento che viene considerato molto diagnostico. Anche i pazienti con artrosi riferiscono questa rigidità, ma dopo pochi minuti questa se ne andrà e il paziente muoverà nuovamente le mani; nell'artrite reumatoide occorre più di un'ora: è un numero un po' artificioso, però è diagnostico il fatto che impieghi più di questo tempo. Questo elemento si chiama "rigidità mattutina" proprio perché compare al risveglio. Dopo che uno è rimasto fermo per diverso tempo nella stessa posizione (tipo 2 o 3 ore) tende ad anchilosarsi. Voi immaginate il processo infiammatorio che c'è dentro: si formeranno probabilmente delle piccole sinechie o processi cicatriziali che noi dobbiamo rompere facendo male. Pensate che per curarla (in Italia vi si ricorre poco) interviene l'ergonomista, cioè colui che insegna al pz come risparmiare le articolazioni. In altri Paesi questa figura c'è, per esempio in Austria e Germania se c'è un lavoro ripetitivo da fare c'è l'ergonomista che va a insegnare all'operaio come usare al meglio la mano per evitare danni articolari a seguito appunto di lavori ripetitivi.

Ci sono ergonomisti che insegnano al paziente a impedire l'insorgere delle deformità di cui parlavamo prima. Come? Intanto si insegna a non usare quell'articolazione e, per esempio, mettendo dei tutori e dei protettori: di notte si mettono le mani ferme in modo da impedire le deformazioni successive.

Domanda: ma la sintomatologia è dolorosa fin dall'inizio?

Il pz, come primo segno clinico, vi dirà che da un po' di tempo sente dolore e rigidità alle mani. La malattia è molto ingravescente: non è come l'artrosi che può impiegare anche 10 anni per peggiorare. La reumatoide peggiora nel giro di settimane o mesi e quindi avverte inizialmente questa rigidità. Ovviamente fa anche male muovere le mani e se voi andate a toccarle e schiacciarle, faranno male anche alla pressione.

Ci sarà quindi dolore alla pressione, ci saranno tumefazione, dolore spontaneo, dolore alla mobilità, dolore alla pressione che noi quantifichiamo che delle das che ci aiutano poi a quantificare l'evoluzione della malattia e possiamo farlo con tutte le articolazioni, non solo alla mano. Questo è, riassumendo, il quadro tipico: alla mattina il pz avverte questa rigidità e dopo un po' avverte anche il dolore; va quindi dal medico. Questo è il quadro classico, ma non immaginate che sia sempre così. Ovviamente questa è la cosa più comune, però capita benissimo e spesso che si presenti un paziente e il primo esordio sia soltanto un dolore al ginocchio per esempio. Si chiamavano una volta sintomi palindromici perché c'era una sola articolazione colpita oppure, anche se la regola è quella che comincia dalle mani e si estende al gomito, può capitare che cominci anche con altre articolazioni e così via. Un elemento che vale la pena di ricordarvi, cosa evidente dallo stampino che noi usiamo in clinica per quantificare l'artrite reumatoide, è questo: è evidente che ci sono delle articolazioni che non sono mai colpite, come già detto le interfalangee distali ma anche come vedete tutta la colonna. Lo rivedremo bene la prossima volta, ma vi dico già che l'interessamento alla colonna è possibile soltanto nelle prime due vertebre cervicali con un quadro clinico che potrebbe essere anche particolarmente severo.

Il pz arriva dal medico, lo vede e dice "io penso che tu possa avere l'artrite reumatoide". Viste le caratteristiche cliniche, gli insorge il sospetto che possa averla. Allora deve fare alcuni esami per vedere se questa ipotesi è vera oppure no. Lui ha a disposizione alcuni esami, però vi dico subito che soprattutto nella fase iniziale di malattia questi esami potrebbero anche essere di poco aiuto.

La malattia ha impostazione autoimmune e, quindi, gli esami principe nell'artrite reumatoide sono la ricerca di autoanticorpi. Tra questi, il più usato e studiato fino a pochi anni fa era il fattore reumatoide: è un anticorpo contro la porzione Fc delle IgG umane e si misura con varie tecniche che sono che servono appunto per identificarne la presenza. E questo è il primo elemento diagnostico, ma in verità la positività interessa all'esordio soltanto il 60-70% dei pazienti; il 30-40% dei pz ha ancora il fattore reumatoide o con titolo molto basso o negativo. E ci sono poi pazienti che non l'avranno mai positivo. Fino a 10 anni fa questo era l'unico marker immunologico che c'era a disposizione per l'artrite reumatoide ma poi, passo dopo passo, è emerso un altro autoanticorpo che si è rivelato molto più specifico anche se è ancora meno sensibile e sono gli anticorpi contro frammenti di citrullina delle proteine (anti CCP o ACPA in inglese).

Adami conclude, subentra un'altra professoressa.

Una delle manifestazioni più importanti nel corso dell'artrite reumatoide è il danno definitivo, che è quello che si vede nella maggior parte dei pazienti. Dal punto di vista clinico, tutte le deformazioni prima viste sono causate dal fatto che a livello delle radiografie noi possiamo vedere chiaramente che le ossa articolazioni dei nostri pazienti sono andate incontro ad un processo di evoluzione, di erosione, di degradazione. L'elemento fondamentale nella creazione di questo danno è la **cellula osteoclastica**.

Questa che vedete qui è un'immagine istologica in cui si vede chiaramente che nel punto di confine (e questo particolare è importante!) tra la cartilagine e l'osso nei pz con artrite reumatoide è particolarmente evidente riconoscere la presenza di osteoclasti. Sono cellule multinucleate che sono deputate a "mangiare" l'osso, a degradare la componente della matrice ossea attraverso alcuni enzimi che hanno al loro interno e d'altra parte a degradare anche la componente data dai cristalli di idrossiapatite.

Da dove derivano le cellule dell'osso che poi hanno a che fare con l'artrite reumatoide?

Le due cellule fondamentali sono gli osteoblasti e gli osteoclasti ed hanno una origine che è sostanzialmente diversa: la cellula osteoblastica deriva dalla cellula mesenchimale, la cellula osteoclastica deriva invece dalla linea ematopoietica.

Cellula mesenchimale-> osteoblasta

Cellula ematopoietica-> osteoclasta

Perché l'osteoclasta si attivi, perché sostanzialmente dalla cellula precursore noi abbiamo delle cellule attivate che mangino l'osso in realtà è necessario che ci sia uno stimolo e questo stimolo parte dall'osteoblasta. Per molto tempo si è sempre pensato che fosse solo l'osteoclasta il responsabile del "mangiare l'osso" e fino a pochi anni fa non si è mai pensato che il "mandante dell'assassino" fosse l'osteoblasta.

L'osteoblasta, che normalmente è quello deputato a deporre nuovo osso, produce anche una sostanza che si chiama RANK Ligando (**RANK L**). RANKL è quella sostanza che attiva la cellula pre-osteoclastica a formare l'osteoclasta maturo che è quello che comincia a erodere l'osso. L'osteoclasta degrada l'osso mangiandolo: rivedremo questa cellula anche quando parleremo di osteoporosi. L'unica cosa è che quando parliamo di osteoporosi parliamo di una perdita sistemica che si verifica a livello di diversi punti, nel caso invece dell'artrite reumatoide noi abbiamo invece che questa erosione si verifica specificatamente nel punto in cui abbiamo il processo infiammatorio.

Come si comporta l'osso di fronte a un problema di questo genere?

In realtà noi abbiamo anche un sistema di protezione che dipende direttamente dall'osteoblasta stesso. Esso è infatti in grado di produrre una sostanza che si chiama **osteoprotegerina (OPG)** che è in grado di bloccare questo processo di attivazione dell'osteoclasta e quindi di impedire che nuovi osteoclasti vengano reclutati. OPG è questa proteina solubile in grado di bloccare questo tipo di processo.

Che cosa succede nell'artrite reumatoide?

Nell'artrite reumatoide noi abbiamo due fenomeni: da un lato abbiamo il pre-osteoblasta che, producendo RANKL, attiva l'osteoclasta, ma abbiamo anche un altro fenomeno perché in realtà RANKL non è prodotto solo dalle cellule osteoblastiche ma è prodotto anche da altre cellule, come ad esempio i linfociti soprattutto Th17. I Th17 sono dei linfociti T che producono IL-17 in grande quantità; sono responsabili del reclutamento di nuovi linfociti a livello dei siti di infiammazione, ma una delle loro caratteristiche fondamentali è proprio il fatto che sono in grado di produrre grandissime quantità di RANKL.

Grande produzione di RANKL -> attivazione dell'osteoclasta -> erosione a livello osseo.

È lo stesso meccanismo che si verifica in un paziente con metastasi ossea: anche nelle metastasi abbiamo grande produzione di RANKL in questo caso dalla cellula tumorale. Questa produce molto RANKL, attiva in questa maniera l'osteoclasta e, quindi, erosione ossea.

Indipendentemente dalla sostanza (cellula?) che viene a produrci RANKL, il risultato è l'attivazione dell'osteoclasta e quindi la formazione di un'erosione di un particolare distretto osseo.

Come si lega RANKL alla cellula pre-osteoclasta? Attraverso il recettore RANK.

Nel momento in cui abbiamo l'attivazione da parte dell'osteoblasta o da parte del linfocita T, viene indotta la differenziazione del pre-osteoclasta in osteoclasta maturo che è quello che ha l'azione specifica di erodere l'osso.

Detto questo, vediamo quali sono i risultati dal punto di vista clinico (seguono radiografie di pazienti in modo da ben vedere cosa c'è sotto a quelle deformazioni viste a inizio lesione, come la mano a "colpo di vento").

Radiografia di una mano: nota l'interessamento soprattutto delle interfalangee prossimali e a livello di II e III raggio abbiamo importanti erosioni: al IV e V raggio la cartilagine è ben conservata e le ossa ben riconoscibili, mentre al II e III raggio quasi non riconosciamo più l'articolazione: non c'è più lo spazio articolare, i margini sono tutti irregolari e ci sono buchi un po' dappertutto. ..e qui al I raggio abbiamo un'altra erosione, una erosione che però sicuramente è un po' più piccola rispetto alle precedenti. Al margine di questa articolazione si è creato un bel buco.

Non deve meravigliare che questi pz in determinate attività facciano molta fatica: non riescono in particolari movimenti e talvolta risultano essere completamente impediti. Questo è il quadro distruttivo finale: il fatto di aver imparato a riconoscere precocemente la malattia e quindi l'aver iniziato a curarla in maniera più precoce fa sì che sostanzialmente ci troviamo a fare diagnosi quando (la professoressa non conclude la frase)...le dita che avete visto si verificano dopo anni di malattia e non all'esordio della stessa.

Se noi prendiamo la malattia all'esordio, quello che succede è che l'erosione comincia a livello marginale. Il punto specifico è quello in cui la membrana sinoviale si attacca a livello della capsula e quello che succede è che le prime manifestazioni erosive

che noi possiamo vedere le vediamo all'inizio proprio ai margini dell'articolazione. Questo ricordatelo perché ci sono alcuni pz in cui l'unico sintomo o l'unico segno che noi possiamo trovare alla radiografia sono delle piccole erosioni a questo livello e in alcuni casi vengono chiamate "a colpo d'unghia" perché in realtà si vede proprio questa piccola interruzione della corticale che è segno che la malattia ha già cominciato a dare danni importanti. Il fatto che la malattia all'esordio abbia già manifestazioni di tipo erosivo rappresenta sicuramente un fattore prognostico negativo perché è un indice che la malattia sta progredendo in maniera molto molto importante. Ricordate: Partiamo dall'osservazione dei lati marginali per vedere se ci sono questo tipo di erosioni.

Guardiamo che cosa può provocare la malattia negli anni perché, come vi dicevo prima, non tutte esordiscono con un danno di tipo erosivo.

Slide che mostra 6 ANNI DI PROGRESSIONE RADIOGRAFICA.

Questo è un paziente in cui è stato studiato quello che è successo dal punto di vista radiologico nell'arco di 6 anni di malattia. All'esordio, a livello delle ossa del metacarpo non ci sono segni erosivi (a), dopo un anno la prima cosa che notiamo è che si è ridotto lo spazio articolare e la cartilagine comincia ad essere consumata (b) e poi progressivamente vediamo come comincino a comparire lesioni di tipo erosivo che progressivamente rendono la mano una specie di tutt'uno in cui è impossibile distinguere le diverse ossa (e).

Questo è quello che succede a livello della mano nel suo insieme.

Ora vediamo cosa succede in un altro caso ancora e, nello specifico, a livello articolare. Come prima in (a) vediamo un'articolazione che sembra assolutamente normale e questo è quello che può succedere soprattutto quando andiamo a studiare un paziente all'esordio della sua malattia. Molte volte non ha segni particolari che ci dicano la presenza del danno.

Progressivamente in (b) tende a ridursi lo spazio tra un'articolazione e l'altra e qui vediamo che compaiono le prime erosioni a livello marginale e progressivamente l'articolazione viene erosa sempre di più. Quando noi arriviamo ad avere danni di questo genere (f), siamo arrivati a un punto in cui noi abbiamo fallito con la nostra terapia, cioè un punto in cui non siamo stati in grado di salvaguardare l'articolazione del nostro paziente. E questo è il motivo per cui quando vi parleranno della terapia, uno degli impegni maggiori del reumatologo negli anni è stato quello di cominciare la terapia il più precocemente possibile.

Un altro caso...2000 e 2008

È una giovane donna che abbiamo visto: è stata vista inizialmente, dato che poi la malattia andava bene ha continuato una terapia blanda con il medico curante senza fare altri accertamenti perché, in realtà, non si sentiva particolarmente male.

E questo è stato il risultato a distanza di otto anni: torna perché ha avuto una importante riacutizzazione e vediamo che c'è un danno erosivo particolarmente marcato a livello delle metacarpo-falangee: manca lo spazio articolare, sono comparse delle erosioni e anche delle sub-lussazioni di alcune falangi, per cui il danno è sicuramente evidente. Questo per ricordarvi un'altra delle caratteristiche che si può verificare nell'artrite reumatoide, e cioè che in alcuni casi il danno erosivo può andare avanti anche senza che ci siano delle manifestazioni particolarmente severe. Anche in assenza di infiammazione persistentemente presente dal punto di vista clinico, il paziente può presentare una progressione dal punto di vista radiologico. Ed è il motivo per cui dal punto di vista del follow up di questi pazienti è importante periodicamente andare a controllare la radiografia delle mani e tendenzialmente anche dei piedi per vedere che non compaiano delle nuove erosioni e dei nuovi danni a livello articolare.

Guardiamo questa radiografia: alcune freccette rosse indicano le lesioni da notare.

In questo caso, guardiamo i margini delle interfalangee prossimali. Possiamo decorrere bene lungo questo margine, non vediamo interruzioni uchi. Spostandoci a un altro livello, vediamo una specie di insenatura uco nero: è una erosione a livello marginale della seconda e della terza articolazione che sono quelle più frequentemente colpite molto spesso da questo tipo di fenomeni. Appunto c'è una incisura che si verifica a livello precoce. Queste erosioni sono le classiche "a colpo d'unghia" perché si vede appena un segnetto, una interruzione della corticale.

Nota che a un altro livello notiamo un piccolo buco che potremmo scambiare per una erosione, ma non lo è perché il profilo della corticale è completamente integro, è più rarefatto ma possiamo percorrerlo. Qui potrebbe essersi creato un piccolo geode dovuto forse a problemi di tipo artrosico.

La cosa importante è seguire il decorso e individuare questi buchi neri in cui non si riesce a vedere il contorno della corticale. Con i nuovi sistemi che ci sono dal punto di vista radiologico potete ingrandire moltissimo le radiografie e vedere molto meglio. Qui è stato ingrandito molto di più e quello che si vede è che a questo livello c'è un buco più due altre erosioni di cui una molto evidente e l'altra più piccola.

Radiografia dei piedi: freccette rosse indicano le erosioni.

Mani e piedi, quindi piccole articolazioni sono i punti in cui principalmente noi andiamo a cercare il danno erosivo nei pazienti che hanno l'artrite reumatoide.

Come possiamo fare per riconoscere ancora più precocemente questo tipo di erosione?

In realtà le tecniche non sono solo quella della radiografia: con la radiografia, prima di riuscire a vedere un determinato danno osseo, deve passare un certo periodo di tempo. Nell'arco degli ultimi anni sono state sviluppate varie tecniche per cercare di riconoscere ancora più precocemente questo tipo di danno.

Se noi vediamo questa radiografia, vediamo un piede assolutamente normale: non vediamo articolazioni con erosioni. Se però vado a vedere cosa è successo dopo un anno, mi trovo di fronte a questo tipo di situazione: una evoluzione con un problema di tipo erosivo.

E quindi esiste qualcosa che mi permette di riconoscere prima questo tipo di danno? Questo qualcosa è la **risonanza magnetica**. Con la RM noi siamo in grado di riconoscere più precocemente la presenza di eventuali erosioni. Di questa paziente, questa che vedete è la stessa risonanza fatta nello stesso periodo: con la risonanza riuscivamo a riconoscere più precocemente la presenza di

una erosione. Ovviamente questa è una procedura che non possiamo applicare a tutti i pazienti che arrivano nei nostri ambulatori perché altrimenti ci troveremmo di fronte al problema dell'intasamento del servizio di risonanza. Questa è una procedura che riserviamo ai pazienti in cui ci siano dei fattori prognostici che ci fanno pensare che potrebbero avere un danno erosivo precoce. Prima Adams vi accennava alla presenza del fattore reumatoide e anche degli anti CCP come fattori prognostici negativi: nel caso in cui noi abbiamo questo tipo di rilievo dal punto di vista umorale, questo ci fa pensare che il nostro paziente abbia una malattia più erosiva, più cattiva, di quello che succede a un paziente che invece non ha questo tipo di anticorpi nel sangue.

Questa è una sezione di RM fatta a livello del piede andando a vedere le teste dei metatarsi e in questo punto riusciamo a vedere il danno precoce.

- Bianco -> ispessimento della sinovia (tale ispessimento si può trovare anche con una comune radiografia e qui si vedrebbe gonfiore del dito in questione)
- Nero -> il danno erosivo

Con la risonanza quindi possiamo vedere l'ispessimento della sinovia, un eventuale versamento e anche danni di tipo erosivo.

Altro esempio è la seguente mano: la corticale è riconoscibileseguibile lungo tutto il suo decorso. La stessa cosa vista con una sezione di RM mostra che era già presente un bel buco.

Oltre a questo abbiamo delle altre tecniche che ci permettono di vedere più precocemente le erosioni e il danno a livello articolare: l'**ecografia**. Il reumatologo sta sempre più orientandosi ad avere un ecografo nel proprio ambulatorio perché, in realtà, oltre al fatto di vedere visivamente e palpatariamente se un paziente ha ancora un danno di tipo sinoviale o se ha versamento o se ha una articolazione gonfia e tumefatta, una delle cose che si è visto è che da un lato noi siamo in grado di riconoscere più precocemente anche il danno erosivo e siamo in grado di vedere se c'è ancora attività di malattia che non ci si aspetta con la terapia che eventualmente abbiamo instaurato.

Vedete qui un'erosione a livello della metacarpo-falangea (ecografia del 21/09/2012): il profilo è interrotto da questo buco e possiamo anche andare a misurare quanto può essere largo questo buco. Anche lesioni millimetriche o sub-millimetriche possono essere riconosciute tranquillamente con questa metodica. Se voi guardate questa è una testa metacarpo-falangea e vedete quanto riusciamo ad ingrandirla e quanto riusciamo a vedere al suo interno. Questa è tutta membrana sinoviale infiammata e vedete che ci sono questi grigi più chiari in mezzo al grigio più scuro, segno che a quel livello c'è un danno sinoviale che sta ancora lavorando, che è ancora presente. La metodica per vedere poi se questo danno sinoviale sta effettivamente lavorando è il "power doppler". Con questo noi siamo in grado di vedere se all'interno abbiamo tantissima attività infiammatoria, se abbiamo cellule che stanno ancora proliferando oppure se si tratta di una situazione assolutamente spenta.

Detto questo andiamo a vedere con che meccanismo si verificano, dal punto di vista più strettamente molecolare, tali fenomeni. Ritornando alla diapositiva che abbiamo visto prima, vi ricordo che i TH17 attivano il prr-osteoclasta attraverso la produzione di grandi quantità di RANKL; l'attivazione del pre-osteoclasta mi crea una situazione di erosione a livello dell'articolazione, più precisamente dei punti che vi ho fatto vedere prima. Il fatto che nella membrana sinoviale nei pazienti con artrite reumatoide venga ad essere prodotto molto RANKL è stato studiato molto negli ultimi anni ed è assolutamente evidente in molti studi. Vi riporto qui uno di questi studi che vi spiega che nei pazienti con artrite reumatoide abbiamo tanto danno erosivo, cosa che invece non si verifica nei pazienti che hanno ad esempio l'artrosi o nei pazienti che hanno anche varie forme di spondilo-artriti di cui vi parlerà il prof. Biasi (OA= osteoporosi; SPA=spondilo-artrite; AR= artrite reumatoide). In questo studio hanno dosato il RANKL in varie patologie: abbiamo soggetti normali, soggetti con artrosi, soggetti con SPA e soggetti con AR.

Tra i normali e i soggetti con l'artrosi non vediamo differenza di espressione di RANKL.

Se vediamo invece cosa succede nei soggetti che hanno varie forme di SPA non c'è differenza tra quello che succede nei soggetti artrosici e nei soggetti normali pur essendo la colonnina un po' più elevata. Probabilmente se i pazienti che sono stati studiati in questo studio fossero stati in numero maggiore potremmo vedere qualcosa di più: possiamo dire che c'è un trend ad essere un po' più alto, ma (i livelli di RANKL) non significativamente più alti.

Nei soggetti invece studiati che avevano l'AR succedeva che l'espressione di RANKL (macchioline in rosso all'interno della diapositiva) erano decisamente molto più alti rispetto a quello che non succedesse nei soggetti con artrosi e con condizione articolare assolutamente normale.

Quindi, AR -> produzione di grandi quantità di RANKL.

Oltre a questo, ad attivare l'osteoclasta ci pensa anche un altro elemento: gli anticorpi anti citrullina (o ACPA). Gli ACPA sono anticorpi che all'interno dell'artrite reumatoide hanno anche un ruolo patogenetico perché è stato visto chiaramente che questi anticorpi, una volta che vanno a legarsi anche sulla superficie degli osteoclasti, ne determinano l'amplificazione e l'attivazione in maniera molto più rapida e questo potrebbe essere uno dei motivi per cui, se noi consideriamo i soggetti che hanno gli anti CCP positivi, molte volte questi tendono ad avere un'attività di malattia e una progressione di malattia molto più rapida rispetto ai soggetti che hanno gli anti CCP negativi. Quei soggetti che hanno gli anti CCP positivi attivano molto più velocemente e in maniera molto maggiore gli osteoclasti e, quindi, in questa maniera possono avere un danno erosivo più importante.

Ma che cosa succede a seconda della storia di malattia che noi ci troviamo?

Vediamo che cosa succede all'inizio della malattia e man mano che andiamo avanti verso una forma più attiva o sempre più stabilizzata.

Nella fase iniziale prevale l'attivazione degli osteoclasti da parte degli anti-citrullina. Questi all'interno dell'organismo e all'interno dell'articolazione sono uno dei fattori principali che possono attivare l'osteoclasta.

Quello che succede poi è che prevale il ruolo delle citochine pro-infiammatorie. Quello che si vede è che, dopo l'attivazione, i linfociti T e B a livello articolare producono una grandissima quantità di citochine, tra cui **IL-1, IL-6 e il TNF α** . Queste sono tre citochine fondamentali nel processo infiammatorio dell'AR. La loro presenza amplifica ulteriormente l'attivazione degli osteoclasti a livello articolare e, quindi, favorisce ancora una volta la presenza delle erosioni. Man mano che abbiamo la proliferazione dei linfociti e delle cellule della membrana sinoviale, quello che ci troviamo di fronte è che abbiamo un panno sinoviale che diventa sempre più ingombrante a livello dell'articolazione. L'aumento del panno sinoviale all'interno dell'articolazione ad un certo punto diventa di per sé uno dei fenomeni che determina l'erosione all'interno dell'articolazione stessa.

Quindi abbiamo 3 meccanismi:

- uno mediato dagli anti CCP che sono in grado di attivare in maniera diretta gli osteoclasti;
- il secondo legato al fatto che abbiamo una produzione di citochine massiva, soprattutto IL-1, IL-6 e TNF α ;
- e il terzo meccanismo è mediato dall'effetto diretto del panno sinoviale.

Quando noi parliamo di erosioni a livello osseo, fino ad adesso vi ho sempre parlato del ruolo che ha l'osteoclasta mandato a fare il suo lavoro dall'osteoblasta. In realtà l'osteoblasta all'interno dell'articolazione dell'AR ha anche un altro ruolo. Se noi andiamo a vedere come viene attivato l'osteoblasta, negli ultimi anni si è vista una cosa molto interessante ed è questa: se noi dobbiamo passare dalla cellula mesenchimale al pre-osteoblasta in realtà è perché abbiamo dei segnali specifici che indicano alla cellula mesenchimale di differenziarsi in quel senso. Dalla cellula mesenchimale noi possiamo andare verso la linea dell'adipocita, del condrocita oppure verso la linea dell'osteoblasta. Perché una cellula mesenchimale dovrebbe decidere di differenziarsi in un senso o nell'altro? Perché esistono dei regolatori che sono dati dal **sistema WNT** che sono in grado di stimolare o inibire la produzione di osteoblasti piuttosto che di altre linee cellulari.

- Se noi abbiamo un'attivazione del sistema WNT, abbiamo che c'è uno stimolo da parte di una serie di sostanze biochimiche a far sì che dalla cellula mesenchimale noi arriviamo all'osteoblasta.

- Se invece noi abbiamo un'inibizione di questo sistema in realtà non verrà attivato l'osteoblasta, ma piuttosto si cercherà di andare avanti lungo la via del condrocita o del pre-adipocita.

Andiamo a vedere cosa significa il fatto di avere un sistema WNT che attiva l'osteoblasta o che non lo attiva e vediamo cosa succede nei pazienti con AR partendo da come funziona il sistema WNT.

Ci sono vari WNT all'interno dei vari organi e tessuti. WNT va a legarsi ad uno specifico recettore, un recettore di membrana collegato ad una proteina Frizzled che determina il passaggio a livello intra-cellulare di un messaggio che porta al distacco tra Axina e β -catenina. Nel momento in cui noi attiviamo il sistema WNT succede che la β -catenina può trasferirsi a livello del nucleo e stimolare l'espressione di alcuni particolari geni e, quindi, di particolari proteine.

Il sistema WNT è regolato da due inibitori fondamentali: il DKK1 e la Sclerostina.

DKK1 e Sclerostina sono i due principali inibitori del WNT che agiscono il primo attraverso il legame con il KREMER e l'altro lavora in maniera attiva diretta nei confronti del recettore.

In ogni caso, se noi abbiamo o DKK1 o Sclerostina quello che succede è che non siamo in grado di far attivare il sistema intracellulare: il WNT arriva, trova il suo recettore chiuso e non è in grado quindi di andare ad agire a questo livello, quindi non è in grado di attivare determinati geni.

DKK1 è prodotto da vari tipi di cellule; la Sclerostina, invece è prodotta specificatamente e in grandi quantità dagli osteociti. Queste sono cellule che per molto tempo sono state considerate come osteoblasti murati all'interno dell'osso; questo in realtà è un concetto che si è rivelato essere assolutamente erroneo. Si pensava che gli osteociti fossero cellule che servissero poco all'interno dell'osso e invece si è capito che gli osteociti sono i registi di tutto il rimodellamento osseo: hanno delle lunghissime propaggini che si insinuano all'interno dell'osso stesso e che sono in grado soprattutto di avvertire uno stimolo meccanico a livello di un determinato osso e lo fanno soprattutto (e comunica con le altre cellule) attraverso la Sclerostina.

Se io su un determinato arto ho un carico molto evidente, gli osteociti sono in grado di avvertire questo carico e non produrranno la Sclerostina. Nel caso invece in cui non ho peso su questo arto vediamo che vengono prodotte grandi quantità di Sclerostina che vanno ad inibire il sistema di neo-formazione: non mi serve osso in questo punto, quindi faccio a meno di produrlo.

Il dato importante è quello che succede a questi inibitori all'interno specificatamente dell'erosione ossea. Cosa succede? La nostra sinovia infiammata, come dicevamo prima, produce grandi quantità di citochine (IL-1, IL-6 e TNF α). Queste stesse citochine sono in grado di indurre la produzione di nuovo RANKL; questo, lo abbiamo detto prima, se è in grosse quantità può andare ad attivare l'osteoclasta ed in effetti abbiamo che a partire dai precursori osteoclastici abbiamo un aumento della produzione e della attività degli osteoclasti, ma il dato che è sicuramente più importante è questo: in condizioni infiammatorie all'interno della sinovia e all'interno del punto di erosione ossea succede che vengono prodotte grandi quantità di DKK1. Il DKK1 si lega sul recettore che abbiamo visto poco fa, quindi il sistema WNT non può attivare la β -catenina e quindi non andiamo ad avere neoformazione ossea. Questo è un dato sicuramente importante soprattutto per quello che riguarda il successivo processo. Infatti prima vi ho detto che osteoblasti e osteoclasti vanno in giro generalmente in accoppiata: distruggo l'osso con l'osteoclasta, ma riparo il danno con l'osteoblasta. Se io però ho grandi quantità di DKK1, succederà che l'attivazione degli osteoblasti sarà ridotta e quindi nel caso del paziente con artrite reumatoide io mi trovo di fronte a due fenomeni: da un lato l'osteoclasta erode più osso e dall'altra parte l'osteoblasta che, anziché deporre l'osso e riparare il buco che ha lasciato l'osteoclasta, ha un'incapacità a produrre nuovo osso e quindi abbiamo anche un deficit di riparazione.

Quindi i due processi che ci portano al problema dell'erosione sono da un lato l'aumento dei riassorbimento e dall'altro l'inibizione della riparazione allo stesso livello.

Esistono dei livelli di DKK veramente aumentati nei pazienti che hanno l'artrite reumatoide?

Così come vi ho fatto vedere prima che nei pazienti che hanno questo tipo di problema esistono dei livelli aumentati di RANKL, è giusto vedere capire esistono anche dei livelli aumentati del DKK1. E il dato lo vedete soprattutto da questo studio, uno studio in cui sono andati a vedere proprio quanti erano i livelli di DKK1 in soggetti normali, in soggetti che avevano artrite reumatoide precocissima (entro le prime settimane di malattia) e in pazienti che avevano un'artrite reumatoide conclamata.

Nei pazienti con l'artrite reumatoide conclamata si vede chiaramente che ci sono livelli di DKK1 molto più alti rispetto ai soggetti normali e rispetto anche ai soggetti in fase early, in cui magari non si sono ancora manifestate delle problematiche di tipo erosivo. L'altro dato si vede da quest'altro grafico: correlazione tra i livelli di DKK1 (quelli che inibiscono la riparazione) e un parametro detto lo *sharp score*. Quest'ultimo è un punteggio che viene fatto guardando le radiografie e in cui si stabilisce il danno dovuto all'erosività dell'artrite reumatoide. Si prendono tutte le articolazioni delle mani, dei piedi ed eventuali altre articolazioni coinvolte e si fa un punteggio. Primo dito: ci sono erosioni? No. Secondo dito: ci sono erosioni? Sì, quindi score 1... e così via. E in questa maniera si ottiene uno score di quello che è il punteggio di erosività.

Si vede chiaramente che esiste una correlazione positiva tra i livelli di DKK1 e il punteggio. Tanto più alto è il DKK1, tanto più questi soggetti tendono ad avere un danno erosivo.

E questo è valido anche quando andiamo a vedere che cosa succede in termini di risposta ai trattamenti che vengono fatti. Uno dei trattamenti più innovativi che viene fatto nell'artrite reumatoide è l'approccio coi farmaci biologici, tra cui gli anti-TNF che sono sicuramente quelli più utilizzati. In questo studio sono andati a vedere la risposta in termini di progressione radiologica nei pazienti che avevano fatto questo tipo di farmaco: c'erano dei soggetti che avevano una risposta buona, dei soggetti che avevano una risposta media, dei soggetti che avevano una risposta non tanto buona (quelli che hanno avuto una maggiore progressione sono quelli segnati in rosso). Il DKK1 in questi soggetti, che avevano avuto una evoluzione meno buona e avevano prodotto delle erosioni sempre più frequenti, i suoi livelli erano significativamente più alti rispetto a quello che non succedeva in soggetti che avevano avuto una progressione inferiore.

Quindi, da un lato DKK1 aumentato in questi soggetti -> questo riduce la possibilità di riparare e quindi di guarire da una determinata erosione; il fatto che non riesca a riparare questo danno porta a una evoluzione maggiore dell'artrite.

Mettiamo insieme i due fenomeni in un altro grafico:

- Nell'artrite reumatoide abbiamo un eccesso dell'attività osteoclastica, quindi più danno, dovuta da un lato all'attivazione da parte del pre-osteoclasta ma soprattutto dovuto all'attivazione da parte del linfocita T (Th17 in primis) del pre-osteoclasta. Il meccanismo passa attraverso RANKL e il livello di RANKL è decisamente molto più alto nei soggetti che hanno l'artrite reumatoide. Questo fa sì che si produca una erosione maggiore. D'altro canto cosa succede quando devo cercare di tappare il buco, cioè devo riparare il danno che l'osteoclasta ha prodotto? Quando devo cercare di riparare questo danno, succede che gli osteoblasti (che sono quelli che rallentano l'osteoclasta di prima) nel caso dell'artrite reumatoide sono meno efficienti, sono inadeguati e quindi sono incapaci di riparare in maniera adeguata l'erosione. Questo è dovuto al fatto che nei pazienti con artrite reumatoide è stata riconosciuta la presenza di livelli aumentati di DKK1, l'inibitore del sistema WNT, quello che attiva l'osteoblasta. Questo dato è da tenere in considerazione perché ci spiega perché una volta che il buco si è formato molte volte non riusciamo più a tapparlo anche quando dopo riusciamo a controllare la malattia. Una volta che l'erosione si è fatta, non è che se io controllo la malattia nelle fasi successive pian piano anche questo buco si richiude: in questi pazienti, infatti, il danno che si è creato non si ripara più e questo è il motivo per cui bisogna cercare di evitare il più possibile che questo danno si faccia. Questa è una situazione decisamente diversa rispetto a quello se verifica nei pazienti con l'artrosi.

- Nei pazienti artrosici quello che succede è che sicuramente c'è un danno di tipo erosivo, nel senso che anche lì l'osteoclasta "mangia" comunque l'osso, però non abbiamo un processo infiammatorio e, quindi, l'unico motivo per cui questo si verifica è dato dal processo di attivazione dell'osteoblasta. È sì presente un po' di RANKL, ma non in quantità così eccessive come nell'artrite reumatoide. Nei soggetti con l'artrosi è stato visto che in realtà i livelli di DKK1 sono molto più bassi: questo significa che l'osteoblasta è in grado di potersi attivare tanto quanto vuole o comunque in maniera molto maggiore rispetto a quello che succede nei soggetti normali o nei pazienti con artrite reumatoide. Il fatto che abbia un eccesso di attività osteoblastica fa sì in realtà che deponga molto osso e questo ci spiega una delle manifestazioni radiologiche tipiche dell'artrosi che è la presenza degli **osteofiti**, protuberanze che abbiamo a livello dell'articolazione per cercare di combattere il danno che si crea a livello articolare.

- Altra patologia reumatologica come la spondilite anchilosante (patologia in cui i soggetti possono andare incontro a una serie di evoluzioni che portano alla così detta "colonna a canna di bambù", quindi una colonna interamente fissa e il paziente fa fatica a muoversi). La spondilite anchilosante è un processo di tipo infiammatorio: abbiamo i Th17 attivati, quindi produzione di citochine e produzione di RANKL in quantità superiore rispetto a quello che non succede nei soggetti normali. Questo ci spiega perché in realtà, soprattutto nelle prime fasi della malattia, si verifica comunque un danno erosivo: a livello degli angoli delle vertebre cominciano a crearsi delle erosioni, dei buchi. A questo tipo di processo corrisponde anche un eccesso di attività riparativa: nei soggetti con le spondiloartriti, soprattutto con la spondilite anchilosante, il DKK1 è ridotto, questo sostanzialmente comporta che gli osteoblasti si possono attivare in maniera maggiore e questo comporta che a livello del danno erosivo che si è creato ci sia un eccesso di riparazione per cui, oltre a riparare il buco, molte volte viene depositato molto più osso. Si creano danni a livello articolare che portano alla formazione di ponti ossei anche dove non dovrebbero esserci.

Tabella che riassume quanto appena visto:

RANKL DKK1

ARTRITE REUMATOIDE	++	++
ARTROSI	+	--
SPONDILITE ANCHILOSANTE	++	--

A fine lezione la professoressa precisa due aspetti:

- Sulla sclerostina i dati non sono così chiari. È prodotta soprattutto dagli osteociti quindi in realtà bisogna avere un danno obiettivamente molto evidente per riuscire ad avere una produzione di sclerostina; in realtà il pz con artrite reumatoide è vero che muove meno la mano ma soprattutto la mano, quando è nelle prime fasi della malattia nella prima mattinata, quello che succede è che il paziente è molto rigido, ha molto male e molte volte nell'arco della sua giornata riesce a utilizzare i suoi arti (??registrazione disturbata, non si capisce cosa dice la professoressa) i dati più evidenti sono quelli che riguardano il DKK1, sulla sclerostina non è stato ancora osservato quasi niente.

- La scintigrafia è un esame molto particolare e tenete conto che essa va vedere soprattutto dove c'è il danno osteoclastico. Per fare la scintigrafia viene utilizzato un bifosfonato marcato. I bifosfonati sono dei farmaci che vanno a legarsi specificatamente agli osteoclasti attivati e quindi in realtà quando voi fate la scintigrafia voi non andate a vedere il processo riparativo ma andate a vedere solo dove c'è il processo erosivo. Se voi avete un pz che ha una metastasi ossea e fate una scintigrafia vedrete che l'iper captazione sarà esattamente dove ci sono gli osteoclasti che stanno mangiando. Se voi fate a un paziente con l'artrite reumatoide una scintigrafia, vedete che le articolazioni che sono colpite sono quelle in cui vedete molta più ipercaptazione, però non vedete l'effetto opposto, vale a dire quello della riparazione.

Lezione di Reumatologia del 6/11/2013 (1)

Prof. Luca Idolazzi
Sbobbinate: Enrico Prior
Revisore: Elena Bortolazzi

PATOLOGIE DEL METABOLISMO OSSEO

OSTEOPOROSI

È molto **comune**, a differenza delle altre patologie che vedremo oggi che sono invece molto rare.

La definizione di osteoporosi è la **diminuzione della forza dello scheletro**. Non è una patologia prettamente femminile, anche se gran parte delle persone che si presentano in ambulatorio per una visita per l'osteoporosi sono donne. Infatti, dopo i 70 anni, un uomo su quattro/cinque ha l'osteoporosi.

Perché c'è una diminuita forza dell'osso? Non solo per una carenza di osso, possono anche esserci certi eventi che portano ad una diminuita forza dell'osso senza modificare la quantità di osso che c'è. La forza di un osso si può misurare infatti in base a due fattori fondamentali: quanto osso c'è e quanto buono è l'osso che c'è. Il primo fattore influisce per l'80%, il secondo per il 20%. Un altro problema importante è che solo una piccola parte delle persone che avrebbero bisogno del trattamento per l'osteoporosi viene effettivamente trattata [circa il 10%, stima il professore, ndr].

L'osteoporosi è una patologia che non deve essere sottovalutata: le fratture che possono conseguire a questa patologia infatti (ad esempio la frattura del femore) sono pericolose per il rischio di **complicanze** [frase rielaborata, ndr].

[Slide ...] A sinistra si vede un **osso sano**, di cui si può notare la trabecolatura. L'osso infatti può essere pensato in due modalità [credo intenda dire: ci sono due tipologie di osso, ndr.]: l'osso trabecolare e l'osso corticale. Quello **trabecolare** può essere immaginato come un tetto che ha le travi, dove l'intersecarsi dei pezzi di legno tiene su la struttura. L'osso **corticale** invece è fatto come un pilone. Queste due tipologie di osso hanno delle leggere differenze sia per quanto riguarda lo sviluppo sia per quanto riguarda la funzione.

Quando c'è un processo osteoporotico, ovvero, nell'80% dei casi, una perdita di materiale, c'è una rarefazione delle trabecole. Tutto l'osso si riduce all'unisono, quindi non ci saranno porzioni sane e porzioni osteoporotiche; si passa così ad uno stadio che si chiama **osteopenia**: l'osso non è normale, ma non è nemmeno eccessivamente alterato patologicamente. Il passaggio successivo è

quello dell'**osteoporosi**, quando la perdita di osso è tale che le trabecolature vengono a mancare, e dunque l'osso è molto più fragile (*il professore rende l'idea con questo paragone: è come se fosse in cristallo invece che in alluminio*).

Quali sono i **criteri** per fare **diagnosi** di osteoporosi? Si definisce osteoporotico (*definizione WHO, vedi slide, ndr*) un paziente che ha una densità minerale ossea che scende di 2,5 DS (deviazione standard) sotto la media dei giovani adulti. Il valore di riferimento in base al quale si calcola la DS di un paziente è stato ottenuto da un campione statistico, cioè una popolazione ideale sana. La densità minerale ossea si rileva tramite l'esame della **densitometria ossea**; la DS del paziente si calcola confrontando il valore ottenuto dall'esame con il valore di riferimento (media ideale). La fascia grigia nel grafico [slide ...] è il paziente osteopenico, che si colloca fra il paziente osteoporotico e la persona che è normale; questo [la persona normale, ndr.] ha una DS fino a -1 (*deviazione dovuta alle diversità individuali, ndr*). Da -1 a -2,5 è osteopenico; oltre i 2,5 è osteoporotico. Se un paziente con osteoporosi ha una frattura, si definisce osteoporotico severo. Per la diagnosi è comunque necessaria anche una **valutazione clinica**, non basta la densitometria.

EPIDEMIOLOGIA.

La densità minerale ossea peggiora con l'**età**: più il paziente è vecchio, maggiore è il rischio che sviluppi osteoporosi e che incorra in fratture. Inoltre più osso c'è, minore è il rischio di fratturarsi e viceversa. Tuttavia non sempre avere una buona densitometria esclude la possibilità di sviluppare osteoporosi: per questo è importante anche la valutazione clinica.

Per quanto riguarda la correlazione con l'età, il rischio di sviluppare osteoporosi aumenta, nelle **donne**, dopo la menopausa; questo avviene perché vengono ad esserci delle carenze che portano ad uno squilibrio. Il processo non avviene da un giorno all'altro, ma richiede degli anni; per questo, prima si interviene con una attività preventiva, meglio è. Il picco di massa ossea nelle donne viene raggiunto attorno al 25° anno di età. Oltre questa età si può solo mantenere la massa ossea, fino alla menopausa, dove inizia a diminuire piuttosto rapidamente: dopo la menopausa dunque non si può più mantenere, si perde e basta.

Nell'**uomo** invece c'è un'alternanza di fattori ormonali che permette di mantenere la massa ossea un po' di più, prima di iniziare a perdere.

L'età comunque non è l'unico fattore. Ci sono infatti **altri fattori di rischio**, molti dei quali sono difficili da prevedere; in totale sono un centinaio, di cui solo 18 sono effettivamente determinanti (e non vanno saputi a memoria per l'esame). I principali sono le terapie, lo stile di vita del paziente, altre patologie, presenza di fratture. Questi fattori possono essere dunque distinti in maggiori e minori, a seconda dei problemi che ha il paziente: ad esempio anche un bagno poco illuminato la sera, in un paziente che di notte si alza più volte per andare in bagno, può essere un fattore di rischio, anche se non sarà di certo il principale. Le precedenti fratture invece sono un rischio maggiore perché, dopo che la frattura è guarita in seguito ad periodo di allettamento, la deambulazione non sarà come prima della frattura, e quindi il rischio di avere una seconda frattura sarà maggiore.

Le ossa che si fratturano più frequentemente sono:

- I. il femore (talvolta insieme al bacino);
- II. le vertebre;
- III. il polso;
- IV. l'omero.

La frattura delle vertebre è difficile da vedere anche in una radiografia. La frattura osteoporotica si distingue in clinica e radiologica: metà delle volte è clinica, metà è radiologica. La differenza è che quella clinica provoca dolore e perdita di funzione; quella radiologica invece generalmente provoca meno dolore e perdita di funzione, quindi il paziente non va a fare i raggi: per questo viene di solito individuata in un secondo momento per caso.

Esempio: una paziente, le cui vertebre hanno ormai la struttura trabecolare alterata, alza da terra una bottiglia molto pesante, sente "crak" e forte dolore alla schiena; in posizione supina il dolore scompare, mentre è intenso in clinostatismo. In pronto soccorso le vengono fatti i raggi e si nota che ha una vertebra fratturata: questa è una frattura **clinica**.

Per l'osteoporosi bisogna ricordare che c'è anche una componente genetica, non conta solo se la persona è robusta o meno. Altro esempio: una persona che fa un lavoro molto pesante e soggetto a molti "microcracks" (microtraumi) [*il professore esemplifica cos'è un microtrauma tirando una violenta manata sul tavolo...*]: ad ogni microtrauma le sollecitazioni creano dei piccoli aggiustamenti che normalmente sono compensati dal meccanismo di base; se però tale meccanismo è assente, i microtraumi si accumulano e le trabecole si rompono e si schiacciano. Ciò avviene nell'arco di mesi, e la frattura sarà di tipo **radiologico**, ma comunque c'è. Queste fratture vengono spesso sottostimate.

[Descrive slide ...] Le ossa colorate in rosso sono quelle che si fratturano di più: oltre a quelle viste prima c'è il bacino e le coste, che possono rompersi anche in situazioni molto banali, come l'appoggiare il petto sulla ringhiera del balcone e caricarci il peso sopra ad esempio per annaffiare le piante.

Sulla slide ... Ci sono i dati della frattura del femore, ma il discorso vale anche per le vertebre: in rosso la mortalità, in grigio la possibilità di recupero (con recupero si intende riprendere le proprie usuali attività prima della frattura e recuperare il grado di autonomia). Ad esempio se ci si rompe il femore a 50 anni le probabilità di morire sono basse, e spesso dovute ad altri problemi, mentre se si rompe ad 80 anni la probabilità di morte per la frattura è del 20-25%. Le probabilità di recupero diminuiscono con l'età, più si va avanti meno si recupera.

Il 25% dei pazienti che si fratturano il femore muore (decesso immediato), il 50% diventa disabile per più di due mesi e incorre poi in tutte le sequele dovute per esempio ad un prolungato allettamento, ovvero la tromboembolia, da cui poi decesso (secondario a disabilità superiore ai 2 mesi). Infine, il paziente con un femore fratturato ha il 2,1% di fratturarsi anche l'altro femore o di nuovo lo stesso. Questi dati sono calcolati facendo la media dei pazienti con età compresa più o meno fra i 60 e gli 85 anni.

Quindi dopo una frattura oltre ad aggiustare la frattura è importante anche dare una terapia, se no probabilmente si fratturerà anche l'altro femore, e allora la probabilità di morte o disabilità saranno ancora maggiori. La frattura è infatti un fattore di rischio per un'altra frattura; chiaramente si considerano solo le fratture patologiche, non quelle traumatiche. La **frattura patologica** è quella che occorre quando il soggetto cade dalla propria altezza o meno. Ad esempio se uno viene investito da un'auto o cade da una scala non si tratta di frattura patologica ma traumatica, mentre se una persona cade scendendo dal letto e si frattura oppure se si

frattura mentre fa una torsione su se stesso, queste sono fratture patologiche. Poi ci sono casi più al limite, tipo quelli che riguardano il cranio, in cui bisognerà indagare altri fattori.

RIMODELLAMENTO OSSEO

Osso trabecolare. L'osso è costituito da due componenti, deputate a due fasi del rimodellamento osseo: il riassorbimento osseo e la neoformazione ossea. Esse sono sempre accoppiate (**coupling**). La componente che demolisce l'osso "vecchio" sono gli **osteoclasti**, che sono una categoria di macrofagi molto specializzati: essi si attaccano all'osso, degranulano, lisano l'osso e poi si staccano. Questo processo forma una lacuna, che è riempita dagli **osteoblasti** i quali procedono con la fase di neoformazione. I due processi si influenzano in modo reciproco: se uno aumenta anche l'altro aumenta. Tuttavia se il processo di neoformazione cessa, prevale quello di riassorbimento e si avrà dunque un **bilancio negativo**, in cui ci sarà riassorbimento senza neoformazione (è quello che accade dopo la menopausa). Al contrario durante l'infanzia, si verifica una situazione opposta con un **bilancio positivo**, in quanto il processo di neoformazione prevale sul riassorbimento. Ciò è necessario per la crescita dello scheletro. Il bilancio si mantiene positivo anche nell'adolescente e nel giovane adulto, nei quali serve soprattutto per l'adattamento ai microtraumi di cui si parlava precedentemente. Viene quindi continuamente tolto scheletro vecchio e messo scheletro nuovo, con un bilancio in pareggio che porta ad una completa sostituzione dell'osso nell'arco di circa sei mesi (che è infatti il tempo che ci mette una frattura a guarire completamente). Nel bilancio negativo invece, o perché c'è troppo riassorbimento o perché c'è troppo poca neoformazione, rimangono dei buchi portando ad una rarefazione dell'osso.

Osso corticale. Qui il rimodellamento è un po' differente, i due processi di riassorbimento e neoformazione avvengono in contemporanea: c'è un fronte di avanzamento degli osteoclasti seguito da una "zip" di osteoclasti. Il processo di sostituzione completa dura anche qui sei mesi: durante questi mesi l'osso, visto alla radiografia, sembra rotto perché il manicotto non è ancora ben formato.

CAUSE di aumentato turnover osseo:

- deficit di estrogeni post-menopausa
- IL-1, IL-6 e TNF: i pazienti affetti da patologie infiammatorie e autoimmuni (es. spondilite anchilosante) sono prettamente osteoporotici. Le citochine proinfiammatorie infatti aumentano il turnover osseo, aumentano quindi le "unità" di riassorbimento e questo porta ad una perdita di osso.

AMBULATORIO DELL'OSTEOPOROSI

[grafico a torta slide...] Anche se essa è una patologia molto frequente, nel **30%** dei casi i pazienti visitati **non** hanno l'**osteoporosi**. Un criterio per escludere la diagnosi, o il sospetto, di osteoporosi è che questa patologia non ha una componente algica. Quindi se il paziente lamenta dolore, rientra in questo 30%.

In un altro **30%** dei casi i pazienti hanno **osteopenia**, e questi vanno trattati secondo i criteri di prevenzione primaria: somministrazione di calcio e vitamina D. Se c'è poco calcio nell'organismo infatti ne verrà mobilizzato di più, quindi è utile somministrarlo, vista la grandissima importanza del calcio nell'organismo.

Il **30%** è veramente **osteoporotico**.

È infine molto importante ricordare il **10%** restante, che hanno altri problemi solitamente gravi (problemi metabolici, neoplasie, metastasi, leucemie, linfomi, mieloma multiplo, tumore prostata ecc.); è proprio per questi casi che non basta la densitometria ma va fatta anche la valutazione clinica.

Alla visita dell'osteoporosi si inizia chiedendo al paziente se qualcuno in famiglia ha già avuto problemi di osteoporosi (familiarità è importante) e se ha altri problemi di salute, si indagano problemi endocrini o dell'assorbimento.

(Slide) Ci sono moltissime **patologie associate** all'osteoporosi (non da sapere a memoria) o situazioni che causano l'osteoporosi, ad esempio l'assenza di ciclo nelle pazienti anoressiche, è come se fossero in menopausa perché ci sono gli estrogeni. Anche alcuni farmaci possono dare osteoporosi, ad esempio gli steroidi, gli ormoni tiroidei, l'abuso alcolico (soprattutto nell'uomo). Ci sono dunque tante condizioni che possono dare l'osteoporosi.

La patologia è asintomatica, quindi non è facile fare sì che il paziente prenda continuamente un farmaco, molti pazienti smettono di prenderlo (50% smette di prenderlo nei primi tre mesi, e solo il 30% lo starà prendendo dopo un anno).

La manifestazione clinica dell'osteoporosi è la frattura.

La **frattura vertebrale** è quella con la clinica più particolare, ed è piuttosto difficile da diagnosticare. Il sintomo che dà è il mal di schiena, ma chiaramente solo una piccola parte di persone con il mal di schiena hanno una frattura; i segni sono la cifosi e l'abbassamento di altezza. Il dolore è in fase eretta, minore in posizione supina. Si può trattare solo con antidolorifici.

Dopo una frattura aumenta il rischio che ci siano altre fratture. Inoltre la postura ripiegata in avanti e la/e frattura/e, causano diminuzione della capacità polmonare e difficoltà ad espandere la gabbia toracica e questo causa stress respiratorio.

Quindi si devono indagare i fattori di rischio, rilevare la densità ossea e fare la lastra. Come fattore di rischio

Fattori di rischio (da individuare con apposite domande al paziente):

- Menopausa precoce e il numero di gravidanze: più numerose sono state, per meno tempo sono state esposte agli estrogeni.
- Fratture precedenti
- Fumo: il fumo infatti determina ipovascolarizzazione e aumenta la sofferenza osso.
- Dieta: i latticini contengono calcio; lo sgombro, il salmone e le mandorle in grandi quantità contengono la vitamina D

- Farmaci (vedi prima).

Successivamente, se l'anamnesi dovesse risultare positiva, la diagnosi dovrà essere validata con opportuni esami. Innanzitutto si fa il **prelievo ematico**. Su questo ci sono esami di primo livello e di secondo livello, rispettivamente la base e l'approfondimento. In seguito si fa la **densitometria minerale ossea** (DEXA) che è l'esame gold-standard (ovvero l'esame strumentale migliore per fare la diagnosi) con raggi X a basso dosaggio, la quale permette di vedere quanto osso c'è. In seguito, se si sospetta una frattura, si chiede anche una **morfometria**, esame che viene inserito contestualmente alla densitometria e dice così quali vertebre sono fratturate e di quanto. Infine, è consigliato soprattutto in caso di prima diagnosi anche l'**RX della colonna (latero-laterale e antero-posteriore)**, che fa capire come è la frattura. Ci sono infatti diversi tipi di fratture (*slide...*). Esami di terzo livello servono per approfondire un'osteoporosi non post-menopausale, e quindi servono per indagare eventuali altre cause più gravi:

- **TAC o RMN** se c'è il dubbio di una neoplasia;
- **SCINTIGRAFIA OSSEA** se c'è il dubbio di metastasi, o il Morbo di Paget osseo, o osteolisi periprotetiche;
- **BIOPSIA** se c'è una neoplasia, per prelevare materiale neoplastico.

ESAMI DI LABORATORIO

- Esami di primo livello quelli che si fanno comunemente (calcemia, fosfatemia, emocromo, fosfatasi alcalina,...); essi sono generalmente normali nel paziente osteoporotico, e ciò quindi esclude alcune cause più maligne (es. osteoporosi da mieloma multiplo dà ipercalcemia).
- Esami di secondo livello (di primo livello nell'anziano) il paratormone, TSH (per eventuali problemi metabolici), dosaggio della vitamina D (iperparatiroidismo secondario e osteomalacia), calcio e creatinina urinaria (problemi endocrino-metabolici);
- Esami di terzo livello.

Domanda studente: il valore della densità ossea è definito universalmente o cambia?

Risposta: I valori normali di densità ossea sono differenti fra uomo e donna, popolazione, gruppo etnico.

Domanda studente: dare estrogeni dopo la menopausa è un valido trattamento preventivo?

Risposta: bisogna definire il tipo di estrogeno. Estrogeno preso come pillola anticoncezionale non dà grandi problemi, mentre la terapia sostitutiva con estrogeno può dare dei problemi in determinati casi in base alle comorbidità: bisogna dunque valutare il singolo caso.

Domanda studente: per quanto riguarda pazienti che hanno avuto un crollo vertebrale, generalmente tutti trattati con glucocorticoidi ad alte dosi. Il crollo vertebrale è una frattura?

Risposta: Il crollo vertebrale è una frattura, se occorre in paziente trattato con glucocorticoidi è sempre da considerare grave, paziente è a rischio di osteoporosi anche se la densità ossea dovesse risultare normale. Se si somministrano glucocorticoidi in questi casi bisogna dare quindi anche una terapia per le ossa.

SINDROMI REGIONALI DOLOROSE COMPLESSE (o MORBO DI SUDEK o SINDROMI LOCOREGIONALI COMPLESSE o ALGODISTROFIA)

L'eziologia non è del tutto chiarita. Cause ipotizzate: (non serve saperle dettagliatamente all'esame)

- Origine infiammatoria: è come l'osteoporosi, ma colpisce solo un punto dove sono presenti citochine proinfiammatorie, che agiscono con i meccanismi visti precedentemente.
- Frattura
- Origine simpatica, di carattere vasomotorio (*vedi slide*)

(Il professore fa un discorso confuso e frettoloso di cui non ho capito il senso, conclude dicendo di studiarne le slide, ndr)

Il paziente si presenta come se avesse una monoartrite, che può colpire mano, piede, ginocchio, caviglia che diventano grosse, gonfie, rosse, calde e **sudaticce** (soprattutto questa caratteristica aiuta nella diagnosi differenziale con l'artrite). Inoltre il paziente risponde poco al trattamento con cortisone, antiinfiammatori o antidolorifici, che non hanno utilità nella cura di un problema osseo. Spesso, ma non sempre, c'è dolore. Solo un 10% non ha dolore, nonostante presenti tutte le caratteristiche cliniche. Queste stesse caratteristiche cliniche sono in comune con la calcinosi, la gotta e le artriti monoarticolari. La diagnosi differenziale ha quindi grande importanza.

DIAGNOSI

Vengono utilizzati i **criteri di Budapest**. (*slide...*) Si distinguono 4 categorie:

1. sensoria: il paziente ha disestesie o iperalgesia quando viene toccato (questa caratteristica è in comune con la gotta, attenzione!)
2. vasomotoria
3. sudomotoria/edema: non è presente nella gotta, mentre è presente nell'artrite ma differente: in quest'ultima l'edema ha una consistenza duro-elastica (premi e al rilascio torna su), mentre in questa sindrome è un edema complesso dei tessuti (prende il sottocute, l'articolazione,..) quindi ricorda il pitting edema (premi e al rilascio rimane l'impronta).
4. motoria

La diagnosi si fa per esclusione.

Indagini di laboratorio sono poche, poi si fa RX in lastra unica (ovvero in cui arto sano e malato siano sulla stessa lastra) dove si vede un arto più chiaro e uno più scuro: si fa così diagnosi di osteoporosi loco-regionale. Alla risonanza si nota l'edema. Si può anche fare la scintigrafia e/o la risonanza magnetica.

OSTEOPOROSI TRANSITORIE REGIONALI

[Non trattate per mancanza di tempo, da fare da soli]

MORBO DI PAGET

È il morbo che colpì Beethoven.

L'eziologia è ignota, e non ci sono ipotesi al proposito.

È una patologia totalmente anarchica in cui c'è uno sbilanciamento abbastanza importante dei meccanismi di assorbimento e neoformazione, che agiscono in modo scoordinato e disorganizzato. L'osso dunque tende ad allargarsi perché, specialmente nelle prime fasi, tende a prevalere la componente espansiva. Importante è il ruolo degli osteoclasti; aumenta sia la componente di neoformazione sia la componente di riassorbimento.

Processo fisiopatologico: da guardare da soli, ad esempio sull'Harrison.

Si divide in tre fasi:

1. una fase osteolitica, dove prevale il riassorbimento;
2. una fase attiva;
3. una fase di sclerosi, quando il Paget si spegne.

Queste fasi vanno e vengono e possono coesistere. La patologia è solitamente **monostotica**, ovvero prende una sola parte dell'organismo, quindi spesso monolaterale, e ci sono delle aree di preferenza: cranio, tibia, braccio, polso.

La diagnosi, soprattutto nelle forme avanzate, è semplice, anche se la patologia è molto rara: l'arto è totalmente deformato (per esempio, tibia a sciabola), grosso, talvolta dolente. La diagnosi può essere talvolta un riscontro casuale.

Il Paget cranico è anche detto anche patologia del cappello, perché la teca cranica si allarga e quindi il paziente deve cambiare cappello.

La fosfatasi alcalina sarà aumentata, saranno aumentati sia i marker della neoformazione sia quelli di riassorbimento (vd slide...).

I marker servono anche per capire se la patologia persiste nonostante il trattamento.

Anche la lastra è diagnostica, l'osso appare **cotonoso** (come se fosse fatto da batuffoli di cotone) e l'osso (ad esempio la vertebra) appare più grosso del normale.

La scintigrafia mostra di preciso dove è attivo il Paget e se è attivo o meno, a differenza delle altre lastre che non permettono di valutare l'attività e la polidistrettualità, mostrano solo se un osso è "pagetico" o meno.

TAC e risonanza si fanno solo a scopo esclusivo.

Lezione di Reumatologia del 20/11/2013 (1)

Sbobinatore: Tommaso Ioris

Revisore: Layla Ayyad

SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

SLIDE 1

INTRODUZIONE

Oggi cominciamo le spondiloartriti. Partiremo dall'inquadramento e poi parleremo delle artriti reattive. Tenete conto che si tratta di patologie molto frequenti, nella vostra pratica quotidiana le troverete molto spesso. Quindi cercate di fissarle in mente.

Quando parliamo di spondiloartriti, intendiamo affezioni di carattere infiammatorio che hanno delle differenze fondamentali con l'artrite reumatoide. È molto più facile che voi vediate un paziente con una spondiloartrite anziché uno con artrite reumatoide vera e propria, quindi è bene che voi impariate a distinguerle.

Le spondiloartriti colpiscono le articolazioni assiali, quindi la colonna vertebrale e le articolazioni sacroiliache, ma anche alcune articolazioni periferiche, poi vedremo come. Colpiscono le entesi, che sono le inserzioni dei tendini all'osso, cioè quel millimetro di tessuto in cui le fibre del tendine si inseriscono e diventano osso. Quel punto di inserzione si chiama entesi. Spesso si accompagnano a manifestazioni extra articolari.

(Digressione del professore) Come vedrete quello delle spondiloartriti è un mondo, non è una malattia, sono dei quadri clinici che si intrecciano, molto complessi e sono stati chiariti in tempi relativamente recenti. Un convegno a cui sono andato ed in cui si è parlato di spondiloartriti risale al 1984. Ricordo quando si fece la prima tesi sull'artrite psoriasica e quando si incominciò a parlare di artriti reattive, non molto tempo fa. Sono malattie che sono state ordinate ed identificate soprattutto ad opera di autori scandinavi, verso gli anni ottanta-novanta, chiarendo i loro aspetti clinici e la loro patogenesi. Si è arrivati ad intuire la casistica dell'artrite reumatoide che precedentemente in realtà era piena di artriti sieronegative. Immaginate che verso il 1980 si poteva fare diagnosi di artrite reumatoide in diversi modi, chiamandola: artrite reumatoide classica, artrite reumatoide definita, artrite reumatoide probabile, artrite reumatoide sieronegativa. In sostanza tutto quello che comprendeva flogosi articolare, lo si metteva dentro il calderone della artrite reumatoide. Questo da una parte faceva sì che non si capiva come poi evolveva davvero l'artrite reumatoide, perché c'erano artriti reumatoidi che guarivano. Allora non si capiva più nulla. Anche la clinica non era mai chiara. Ultimamente grazie a tutti i criteri diagnostici è molto facile distinguere l'artrite reumatoide e il gruppo delle spondiloartriti. Nelle spondiloartriti, a differenza dell'artrite reumatoide, la flogosi può interessare la colonna. Nell'artrite reumatoide, le articolazioni sacroiliache e la colonna non sono mai coinvolte dalla flogosi, invece possono essere coinvolte le prime vertebre cervicali. Per esempio il dente dell'epistrofeo, che è circondato da un anello di sinovia, infatti uno dei problemi gravi dei pazienti con artrite reumatoide era proprio la comparsa di erosioni a livello del dente dell'epistrofeo che poi può portare alla lussazione delle prime vertebre cervicali. Un volta era una delle cause di morte dei pazienti con artrite reumatoide: il midollo si tranciava, anche con un semplice starnuto. Nelle spondiloartriti l'interessamento è a carico di tutta la colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache, ed è questo che le distingue dall'artrite reumatoide. In quest'ultima non vedete mai l'interessamento delle sacroiliache, e quello delle vertebre è rarissimo. Io stesso ho descritto un solo caso, 20 anni fa, di una vecchia suora (con artrite reumatoide) che aveva una sinovite che era partita da una faccetta articolare e era andata a corrodere una vertebra lombare: per dire che era artrite reumatoide, a parte dimostrare il "panno" che partiva e che andava dentro le vertebre, abbiamo dovuto escludere varie malattie infettive, tipo la tubercolosi, ed altre infinite diagnosi alternative.

Le spondiloartriti sono sieronegative perché non si hanno markers sierologici, non hanno il fattore reumatoide e non hanno gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (Anti-CCP). Questi sono probabilmente i markers più significativi e che ci servono di più nella diagnostica dell'artrite reumatoide. Tenete conto che in genere il paziente ce l'ha o non ce l'ha: se ce l'ha all'inizio siamo molto facilitati nella diagnosi, se non ce l'ha dovremmo chiederci se la nostra diagnosi di artrite reumatoide è giusta o se dobbiamo cercare altrove. E in ogni caso questi non sono markers che poi possono comparire in una seconda fase, o il paziente è portatore oppure no. Non sono molecole che possono variare: quindi se fate il follow-up in un paziente con artrite reumatoide non ha senso andare a richiedere nuovamente questi dati se già sapevate da prima se erano positivi o negativi.

L'interessamento delle entesi è un altro aspetto particolare delle forme sieronegative. Vedremo che quando inquadriamo la patogenesi delle artriti reattive, la flogosi parte dalle entesi e non dall'interno dell'articolazione come nell'artrite reumatoide. Questo è una delle caratteristiche essenziali di queste malattie.

Poi ci sono manifestazioni extra articolari, che poi vedremo, a sono a carico dell'occhio, della pelle e del polmone, e che sono diverse da quelle della artrite reumatoide.

SLIDE 2

FORME DI SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Quali sono le spondiloartriti sieronegative? Sono la spondilite anchilosante, le artriti reattive, l'artropatia psoriasica, le artriti in corso di malattie infiammatorie intestinali, alcuni tipi di spondiloartriti ad esordio giovanile e le spondiloartriti indifferenziate. Quest'ultime costituiscono quei quadri clinici di flogosi articolari, con tutte le caratteristiche cliniche di una forma sieronegativa, che tuttavia non riusciamo a definire per quanto riguarda la patogenesi, e quindi non riusciamo a collocarla in una spondilite anchilosate, o in un'artrite reattiva, o in una psoriasica o una forma enteropatica. In sostanza la paziente non avrà storia né familiarità personale per psoriasi, non avrà una diagnosi sicura di malattia infiammatoria intestinale, o non riusciamo a dimostrare una storia di infezione per cui si possa parlare di un'artrite reattiva. Alla fine clinicamente è una spondiloartrite sieronegativa, però non siamo in grado di collocarla in quegli ambiti che vi ho nominato.

Chiaramente è un insieme abbastanza strano, disomogeneo, ed infatti a livello di letteratura ci sono due partiti, quello dei "lumpers" e "splitters". I lumpers sono quelli che dicono che si tratta di malattie che costituiscono i rami di uno stesso albero, cioè non sono altro che sfaccettature diverse di processi patogenetici comuni che poi portano a quelle manifestazioni cliniche delle spondiloartriti. Gli splitters, analizzando in maniera molto più precisa e con una visione meno d'insieme e meno rigida, dicono che sono malattie che si somigliano, che hanno aspetti comuni e quindi le considerano non come rami di uno stesso albero ma come tanti piccoli alberetti sotto uno stesso ombrello(???). Se poi leggete le ragioni degli uni e degli altri, sono sensate tutte e due. Nella pratica clinica ci comportiamo come lumpers, tendiamo, per praticità, a classificarle nell'ambito delle spondiloartriti e di tenerle tutte unite. Bisogna tener conto che si tratta di patologie molto complesse e che tra loro hanno delle analogie, e per le nostre classificazioni è comodo metterle insieme. Però non è neanche vero che bisogna essere dei lumpers: se per esempio ho una spondiloartrite ad espressione prevalente periferica, come poniamo un'artrite psoriasica, e la metto a confronto con una spondilite

anchilosante per valutare l'efficacia di un farmaco per queste due forme, non riuscirò a valutare niente, perché sono patologie che hanno delle caratteristiche cliniche e si comportano in un maniera completamente diversa. A livello di epidemiologia, di patogenesi eccetera si somigliano, ma da un punto di vista clinico sono diversissime.

SLIDE 3

CARATTERISTICHE DELLE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Da che cosa sono accumulate, e fa sì che noi parliamo di un unico gruppo di malattie?

Sono accumulate:

- da caratteristiche cliniche, che poi vedremo,
- da aspetti immuno-genetici, soprattutto il famoso HLAB27
- dai dati epidemiologici, cioè dal tipo di popolazione colpita da queste malattie
- da alterazioni radiologiche, che sono quelle tipiche di queste forme

Sulla base di questi aspetti si tende a dire che fanno parte di uno stesso gruppo.

Tanto per aiutarvi a mettere in ordine la mente, ricordatevi che se avete la spondilite anchilosante, e poi ci mettete dentro tutte le spondiloartriti, quelle vi restano fuori sono alla fine solo le artriti da cristalli. Quando parliamo di infiammazioni articolari, parliamo di questi ambiti. Per artriti da cristalli intendiamo le gotta, la pseudogotta (cioè l'artrite da condrocalcinosi) e quegli episodi di artrite che posso comparire nell'artrosi da cristalli di idrossiapatite. Poi in mezzo abbiamo tutto questo gruppo nel quale possiamo, fra le forme reattive, infilare per comodità il reumatismo articolare acuto come forma post-streptococcica, e dall'altra parte avere l'artrite reumatoide. Nella vostra mente quando ragionate ricordatevi questa classificazione. *(Discorso poco chiaro... ndr)*

SLIDE 4

Il paziente portatore di una spondiloartrite è tipicamente un individuo giovane di sesso maschile. Ad alcuni di voi, quando venite per la prima volta a fare le esercitazioni, io chiedo sempre: che tipo di paziente vi aspettate che curiamo? Voi rispondete quasi sempre gli ultrasessantenni. In realtà noi reumatologi cominciamo dal lupus neonatale, curando i bambini ancor prima che nascano, perché questo compare nel bambino di una donna che ha il lupus, e che può portare al blocco atrioventricolare, fino ai vecchi. Si può fare una prima diagnosi di artrite reumatoide anche a 93 anni, come mi è capitato la settimana scorsa. Abbiamo quindi ambulatori per le gravide, ambulatori pediatrici, per l'età media e gli anziani.

Le spondiloartriti in genere si collocano nella fascia di età giovanile. Ci sono anche forme che compaiono nell'infanzia, che vanno poi a confluire nell'artrite idiopatica giovanile. Comunque di solito sono giovani maschi che vi arrivano in ambulatorio con i segni di quella che può essere una spondiloartrite. Sono di solito ragazzotti, ma anche donne (ma la prevalenza è maschile) molto seccati dal fatto di avere un ginocchio gonfio o una caviglia gonfia, un dito più grande dell'altro, un tendine che fa male ecc..

Voi non vedrete mai le malattie come sono sui libri. Il paziente non arriva mai in ambulatorio dicendo: io ho l'artropatia psoriasica, o l'artrite enteropatica. Vi entra un paziente preoccupato, disperato od incavolato, perché ha un ginocchio gonfio, una caviglia gonfia, qualcosa che gli impedisce di fare una vita normale. In ogni caso pensate una spondiloartrite se vi capita l'uomo giovane.

Secondo punto, il coinvolgimento assiale. È un aspetto molto importante. Voi non dovete pensare alla spondilite come la vedete sull'atlante delle esercitazioni o sui libri, cioè quando avete tutta la colonna ossificata. Da voi viene un paziente che ha solo un po' di mal di schiena. L'inizio è una lombalgia, in genere notturna, che si accentua con riposo, per cui verso mattina il paziente si deve alzare perché non riesce a stare a letto. È una cosa che vi deve insospettire: un persona giovane che non riesce a stare a letto perché ha mal di schiena! Poi col movimento momentaneamente passa. Questo dura per un certo periodo di tempo, da almeno tre mesi. Questo è il primo segno che vi deve insospettire, non la sacroiliache distrutte, non la colonna lombare ossificata, perché a quel punto siete già molto in ritardo sulla diagnosi. C'è il registro spagnolo che metteva una media di ritardo nella diagnosi di spondilite anchilosante di ben 19 anni! Questi dati sono stati pubblicati 4-5 anni fa. *(Registro a elenchi nel quale vengono messe tutte le caratteristiche dei paziente con una certa malattia, esistono a livello regionale o statale. In Italia sono apparsi tardi mentre all'estero sono partiti molti anni fa per cui ci sono molti dati sulle caratteristiche di queste malattie.)*

Cioè, da quando il paziente ha iniziato ad avere i primi sintomi, a quando è stata fatta la diagnosi, sono passati 19 anni.

Chiaramente se passano 19 anni prima della diagnosi, il paziente lo trovate come un palo, non è più recuperabile, è tutto ossificato.

SLIDE 5-6

Quando intendiamo il coinvolgimento assiale, si parla soprattutto di spondilite anchilosante, ma questo può avvenire anche nelle altre forme, la spondilite anchilosante è l'estremo di queste malattie per quanto riguarda l'interessamento della colonna. La flogosi parte dalle sacroiliache, poi coinvolge l'inserzione dei dischi alle vertebre e i legamenti intervertebrali. Il problema è che la flogosi è seguita dall'ossificazione. L'ossificazione porta alla fusione delle vertebre, delle articolazioni vertebrali e la fusione delle sacroiliache. Queste malattie ossificano, e questo è uno degli aspetti che le distinguono dall'artrite reumatoide. L'artrite reumatoide è una malattia magra, una malattia che distrugge i capi articolari: per esempio, le falangi si accorciano, si deformano nel senso che cambiano la posizione. Stessa cosa per i gomiti o le ginocchia. Di fatto l'osso viene eroso, manca materiale osseo. Nelle spondiloartriti c'è la flogosi, poi l'erosione nel punto dell'entesi o del legamento e da lì parte però l'ossificazione. Quindi è esattamente il rovescio dell'artrite reumatoide. Gli effetti posturali sono quelle che vedete in quell'omino *(vedi slide)*.

Questo per quanto riguarda la storia naturale della malattia: quello che voi vedete sui libri, le immagini a proposito di malattie reumatiche è la storia naturale. Noi adesso se facciamo la diagnosi precoce e trattiamo bene i pazienti con artrite reumatoide, non li vedremo più distrutti, in carrozzina, pieni di protesi, perché cercheremo di fare una diagnosi precoce e di intervenire prima... i nostri obiettivi sono di non vedere più le mani a colpo di vento, i colli di cigno e tutti quegli accidenti. Così pure negli spondilitici, con i farmaci biotecnologici e la fisioterapia fatta bene, riusciremo ad ottenere che il paziente non si blocchi, non si ossifichi.

Fino a 10-15 anni fa, quindi inizi del 2000, non 1400, facendo piegare il paziente con spondilite anchilosante si vedeva che piegava sulle anche e la colonna rimaneva rigida, non piegava niente! Se lo facevate appoggiare al muro con la schiena

e si misurava la distanza occipite-muro, di volta in volta si poteva misurare quanto si allungava questa distanza, perchè la testa era sempre di più piegata in avanti. Ma questo era quello che riuscivamo a fare... mentre questo ora non deve più succedere, succede con i pazienti già ammalati da tempo. Questa iconografia della reumatologia, si riferisce a patologie quindi che non potevano essere trattate o che non venivano trattate.

SLIDE 7

Il legamento longitudinale anteriore, i legamenti interspinali sono i vari legamenti che si ossificano e immaginate al posto di quei legamenti una specie di nastro d'osso e quindi la colonna non si muove.

L'interessamento del rachide di tipo infiammatorio è una caratteristica delle spondiloartriti, dobbiamo essere molto sospettosi quando il paziente lamenta dei sintomi prima dei 45 anni (però potrebbe essere anche un ernia).

L'esordio è insidioso, non è un esordio violento. Il dolore è notturno e compare mentre il paziente dorme, poi passa di giorno, migliora con l'esercizio fisico, si associa ad un blocco mattutino della colonna e dura almeno da 3 mesi. In quel caso voi siete autorizzati a pensare che possa essere un dolore della colonna di tipo infiammatorio.

SLIDE 8

La sacroileite copre un ventaglio più ampio di situazioni, potete averla in tutte le spondiloartriti, mentre proprio l'interessamento spondilite (della colonna vertebrale) ce l'avete nella spondilite anchilosante e nell'artrite psoriasica. La sacroileite è una manifestazione frequente, accompagna quasi tutte le spondiloartriti sieronegative. Può essere monolaterale o bilaterale, ma è rigorosamente bilaterale nella spondilite anchilosante: il paziente con spondilite anchilosante all'esordio ha la sacroileite bilaterale, mentre nelle altre forme può essere monolaterale.

Che dolore dà la sacroileite? Dà un dolore che parte dal centro del gluteo, scende lungo la coscia nella parte laterale e anteriore e finisce al ginocchio. Viene spesso scambiata con la sciatica, ma in realtà è una sciatica mozza, non arriva fino in fondo. Se vi capita il giovane uomo che ha male ad un gluteo e un dolore che si prolunga sulla parte anteriore o laterale della coscia, quello è appunto un dolore che parte dalle articolazioni sacroiliache, non è una sciatalgia.

La sacroileite può essere anche evidenziata con varie manovre, per esempio mettendo il paziente di fianco sul lettino o schiacciando il bacino. È comunque un dolore molto fastidioso, molto importante.

SLIDE 9

Qui vedete due immagini di sacroileite (*vedi slide*). Se guardate alla vostra sinistra vedete che le articolazioni sacroiliache si distinguono ancora ma sono addensate, in realtà più a destra che a sinistra. Vedete poi nell'immagine accanto che le sacroiliache non si vedono più: questa è la fase evoluta, cioè una volta che le articolazioni sacroiliache si sono infiammate poi tendono ad ossificare e scompaiono, quindi il bacino si blocca. Quindi quest'immagine è di una spondilite con sacroileite bilaterale nella fase di ossificazione.

SLIDE 10

Qui vedete una TAC, ed immaginate il paziente come se fosse sezionato a livello del bacino. Vedete il sacro e le articolazioni sacroiliache addensate ed erose. Quindi c'è sempre la flogosi, l'addensamento, l'erosione e poi la fusione. Se noi andassimo a fare una TAC del bacino a questo paziente a distanza di tre anni, non avremmo più visto le sacroiliache, non avremmo più visto lo spazio articolare, avremmo visto la totale fusione. Ovviamente, in concomitanza con questo, se avessimo studiato il resto della colonna, avremmo visto anche che questa fusione, questa ossificazione, sarebbe salita lungo la colonna.

SLIDE 11-12

L'interessamento assiale è l'aspetto che contraddistingue le spondiloartriti, e questo è l'aspetto che permette di distinguerle dall'artrite reumatoide. Tuttavia possono anche essere solo periferiche. In che cosa differiscono dall'artrite reumatoide quando sono solo ad interessamento periferico?

- Innanzitutto troviamo un ragazzino invece che una signora (sapete che l'artrite reumatoide predilige le donne. Ho visto adesso una tesi in cui 224 pazienti con artrite reumatoide, a cui stanno facendo fare farmaci biologici per valutare la persistenza in terapia, ben 189 sono donne e gli altri maschi. Ovviamente più aumenta il numero, più ci si accorge della predilezione della malattia per le donne. Per esempio, se avessimo avuto 1000 soggetti, 900 sarebbero state donne e 100 uomini). Nelle spondiloartriti accade il contrario, sono soprattutto maschi.

-Un impegno artritico asimmetrico, al contrario dell'artrite reumatoide, con interessamento degli arti inferiori. Se, per esempio, pensiamo alle forme reattive, sono tipicamente maschi colpiti dalla cintura in giù. Se vi capita in ambulatorio un maschio giovane con manifestazioni artritiche asimmetriche dalla cintura in giù ha probabilmente una spondiloartrite e probabilmente è reattiva. Quindi l'artrite periferica nelle spondiloartriti è tipicamente asimmetrica, predilige gli arti inferiori, e coinvolge un numero limitato di articolazioni. Qua (*vedi slide*) ci sono due immagini per ricordarvi che l'interessamento articolare parte sempre dalle entesi, qua vedete un tallonite.

SLIDE 13

Per quanto riguarda il coinvolgimento delle entesi, che, ripeto, sono i punti d'inserzione dei tendini all'osso, è soprattutto a livello degli arti inferiori.

Quella più spettacolare è la "premiere enthesi", è riguarda appunto il tendine d'achille. Se vi capita un paziente, con il tendine d'achille gonfio, e se questo non ha giocato a calcio il giorno prima con le scarpe di suo fratello e non le sue, pensate subito che possa avere un spondiloartrite: potrebbe essere un esordio di una spondilite anchilosante, potrebbe essere una forma reattiva o un'artrite psoriasica. O un'enteroartrite. La tallonite, come forma infiammatoria, non la vedete mai al di fuori di queste patologie. Qualche volta però potete avere anche l'epicondilita come manifestazione.

SLIDE 14

Qua vedete dei quadri di entesi, là in alto. Sotto al tallone si attacca la fascia plantare, e quindi l'entesi della fascia plantare si infiamma, poi ossifica, e quindi qui vedete quello speroncino. Così pure succede anche a livello dell'inserzione del tendine d'achille.

Il quadro di entesite, se è a livello delle dita, vi dà quella che si chiama dattilite. La dattilite è una manifestazione clinica che è appannaggio sempre delle forme sieronegative, vi può prendere un singolo dito o due dita, ed è caratterizzata da una enoparisinite(?) dei tendini dei flessori delle dita, per cui il dito diventa gonfio, molto spesso c'è l'artrite di quelle articolazioni. Vedete a sinistra un piede con artrite psoriasica.

In ogni caso quello che vi impressionerà è il paziente che verrà in ambulatorio e avrà un dito del piede che in genere è il doppio degli altri. Improvvisamente compare una tumefazione diffusa a tutto il dito, che è caratterizzata da infiammazione delle articolazioni e dei tendini flessori, per cui il dito si gonfia. È un dito gonfio da cima fondo e molto dolente.

In queste situazioni ricordatevi che esistono anche le artriti da cristalli, quindi anche la gotta può dare quadri simili. La differenza quale è? La gotta va ad attacchi. Mentre un'artrite sieronegativa compare lentamente o velocemente ma poi rimane, la gotta (come tutte le artriti da cristalli) è caratterizzata da attacchi, infatti si dice attacchi di gotta. È uno dei dolori più forti che si conoscano. È un dolore che compare di solito di notte, con dei segni di flogosi intensissimi, per cui vedete tutta la zona arrossata, la paziente non riesce neanche a tenere il lenzuolo sopra, a volte c'è la febbre. È una manifestazione acuta che poi si autolimita in qualche giorno, quindi non persiste. Quindi avete una flogosi intensissima, ad insorgenza improvvisa e molto localizzata. Ricordate: la gotta colpisce il piede, ma inizialmente può manifestarsi in qualunque sede. L'artrite da condrocalcosi è più facile che prenda il ginocchio. Comunque quando avete un'artrite monoarticolare, chiaramente la diagnosi differenziale con una forma da cristalli la dovete pensare. Già all'anamnesi però, con le caratteristiche dell'insorgenza del dolore, vi dà l'idea di dove dovete spotarvi nella diagnosi.

SLIDE 15

Le manifestazioni extra-articolari sono rappresentate dall'interessamento dell'occhio (ad esempio uveite), da manifestazioni muco-cutanee a carico della mucosa orale, dei piedi, dei genitali maschili e la presenza di flogosi intestinale.

Il quadro è chiaro quando il paziente con spondiloartrite ha una malattia infiammatoria intestinale, può essere abbastanza chiaro quando l'artrite insorge dopo un'infezione intestinale, poco chiaro quando non si capisce bene cosa stia succedendo in quel paziente. Ricordatevi comunque che il paziente con spondiloartrite può avere manifestazioni che vanno al di fuori della sfera articolare.

SLIDE 16

Qui vedete l'irite (*vedi slide*).

Nel caso di Sindrome di Reiter, cioè l'artrite reattiva, vedete l'interessamento della mucosa orale e quello che viene chiamata cheratoderma blenorragico, che sono queste manifestazioni a carico dei piedi, abbastanza rare.

SLIDE 17

Le artriti sono caratterizzate anche da aspetti d'immunogenetica. Molti di questi pazienti, con diversa frequenza per le varie spondiloartriti, sono portatori dell'antigene di istocompatibilità HLAB27. Sia chiaro, HLAB27 non fa malattia, è presente nel 3% della popolazione, ma se prediamo i pazienti con spondilite anchilosante ce l'hanno in più del 90%. HLAB27 rappresenta una predisposizione ad ammalarsi. Perché? Le ipotesi sono molte e continuano a cambiare, di preciso non si è ancora capito che cosa faccia. Di fatto condiziona la risposta immune. A me piaceva tanto l'ipotesi della "thymic education", che andava di moda qualche anno fa, e tuttora potrebbe essere ancora valida: durante la fase prenatale, quando vengono presentati dal timo gli antigeni propri (self) e vengono eliminati i linfociti T autoreattivi, per quel problema di "misfolding", cioè per l'alterazione della catena beta2 glicoproteina dell'HLAB27, possono non essere adeguatamente presentati alcuni antigeni propri, per cui posso sopravvivere cloni di linfociti T autoreattivi. Nel momento in cui questo antigene viene esposto durante la vita, oppure per mimetismo molecolare viene esposto un antigene simile, questi linfociti T autoreattivi si attivano e aggrediscono le articolazioni e il collagene. C'è chi dice anche che HLAB27 è in grado di presentare peptidi artritogeni ai linfociti T CD8+, oppure che condiziona l'incapacità di eliminare batteri intracellulari a livello articolare ed intestinale. Di fatto questo HLAB27 ce lo troviamo tra i piedi, nel senso che più della metà dei pazienti con enteroartriti ce l'ha, la metà dei pazienti con artriti reattive pure. Ripeto, più del 90% dei pazienti con spondilite anchilosante è HLAB27 positiva: è la più alta associazione che si conosca in letteratura fra un antigene di istocompatibilità e una malattia! Che cosa faccia di preciso però alla fine non lo sappiamo bene. Tenete presente che ci sono degli antigeni di istocompatibilità che cross-reagiscono con HLAB27, cioè il B7e il B20, è un problema molto complesso (*non molto chiaro, ndr*). Comunque, che vi sia una predisposizione genetica in questi pazienti non vi è dubbio.

SLIDE 18

FORME REATTIVE

Quando parliamo di forme reattive, parliamo di una malattia che consegue all'incontro fra un ospite predisposto e un batterio artritogeno/artritogenico. Non tutti i batteri, sono in grado di dare un'artrite reattiva, e così pure non tutte le persone, se incontrano il germe giusto, si ammalano di artrite reattiva. Ci sono quindi fattori legati all'ospite e fattori legati al germe. Quando questi si combinano e si incontrano, noi ci troviamo di fronte ad un quadro di artrite reattiva.

Un problema è distinguere le artriti reattive dalle artriti settiche: l'artrite settica è quella in cui il germe è presente nell'articolazione ed è coltivabile, l'artrite reattiva è quella in cui il germe non è presente (nell'articolazione), ma l'artrite consegue ad un'infezione che è avvenuta in un luogo lontano dall'articolazione.

Tutto bello chiaro, finché ad un certo punto si è cominciato a dubitare di questa distinzione.

È chiaro che l'artrite settica è l'artrite nella quale abbiamo un'articolazione in cui vi sono germi che si moltiplicano, ed è in sostanza un ascesso nell'articolazione. Se il paziente si ferisce, o dopo una setticemia, alcuni germi possono entrare nell'articolazione e lì si moltiplicano, producono pus. Noi togliamo questo pus e lo coltiviamo, e troviamo il germe.

Nelle artriti reattive, noi studiamo il liquido sinoviale e non troviamo germi, possiamo però dire che un'infezione, avvenuta a livello delle mucose, nel tratto genitourinario o nel tratto intestinale, da parte di germi particolari (di cui vedremo un elenco), ha provocato una reazione immunologica per cui, o per mimetismo molecolare o per qualche altro meccanismo perverso, a livello dell'articolazione si forma una reazione di tipo flogistico (*vedi più avanti, ndr*).

SLIDE 19

Quali sono i batteri artritogeni? Alcuni ceppi di *Salmonella*, *la Shigella*, *il Campylobacter*, *la Yersinia* per quanto riguarda il tratto gastrointestinale,

la Clamidia e *l'Ureaplasma Urealyticum* per il tratto genitourinario.

Come vedete sono germi banali, germi con il quale possiamo venire in contatto non difficilmente. Per esempio, la diarrea dei viaggiatori spesso è causata da Salmonelle e germi con cui si entra facilmente in contatto. Se pensate poi a quante infezioni da Clamidia e da Ureaplasma ci sono in giro...

Chiaramente le vie di infezione sono quelle classiche, cioè oro-fecale per i batteri gastrointestinali, la Clamidia e l'Ureaplasma sono ovviamente infezioni da contatto sessuale, inoltre sono malattie che molte volte il paziente non si accorge di avere. I nordici sono molto bravi sulle artriti reattive perché hanno molte artriti da Yersinia, sulla carne affumicata questa vive e prolifera, quindi loro hanno più casi di artrite da Yersinia.

In letteratura esistono però segnalazioni di tanti altri germi che possono dare artriti reattive, per esempio il *Clostridium Difficile*, certi ceppi di *E. Coli*, e ricordo anche i parassiti: per esempio la *Giardia Lamblia*. Io stesso ho fatto più di una diagnosi di artrite da Giardia. Posso essere anche da *Toxocara Canis* e, specialmente nei bambini, da Ossiuri. Anche per i parassiti, si tratta sicuramente di una reazione all'infezione che peraltro non comporta che il parassita esca dalla sede intestinale. La diversità tra parassita e il batterio è che il parassita ha un rapporto diverso con l'articolazione: se voi riuscite a fare diagnosi e "ripulite" il paziente dal parassita, poi gli passa tutto e guarisce, cosa che non è facile con le altre forme. Dovete tenere presente che questi sono germi delle mucose e intracellulari.

SLIDE 20-21

Come avviene il processo infiammatorio a livello dell'articolazione? Abbiamo nelle spondiloartriti una lesione flogistica basilare che passa attraverso un'entesite e si diffonde alla sinovia perché tutte le entesi sono nutrite dalla sinovia vicina. Comunque la partenza è sempre dall'entesi. Nell'artrite reumatoide si inizia attraverso una sinovite.

Qua vedete il classico quadro di entesite, un tallone molto ben infiammato. Ricordo che prima c'è l'infiammazione, poi l'osso subcondrale si riassorbe e dopo parte l'ossificazione, con la formazione di nuovo osso periostale.

SLIDE 22

Vedete qui un modello di patogenesi di un'artrite reattiva. Parte da un'infezione, per esempio enterica. L'organismo infettato invade la mucosa intestinale ed entra nella circolazione sistemica. Il più delle volte, il germe è inglobato nei monociti, e i monociti portano i germi interi, come avviene per esempio nella clamidia, oppure possono portare solo degli antigeni del germe. Come facciamo a dire che porta il germe intero se non siamo mai riusciti a coltivarlo? Perché DNA e RNA batterico è stato trovato all'interno dell'articolazione.

Quindi, di fatto, si pensa che per alcuni germi si tratti di antigeni che i monociti portano all'interno dell'articolazione, e per altri si tratta del germe intero che riesce ad arrivare all'interno dell'articolazione all'interno dei monociti, e poi vi rimane in una forma vitale diversa da quella che ha nella sede iniziale, per cui il sistema immunitario alle volte non riesce a riconoscerlo, a distruggerlo.

In quella iniziale definizione che ci consentiva di distinguere l'artrite settica da quella reattiva (in cui si diceva che nell'artrite settica ho il germe e lo coltivo, in quella reattiva non c'è il germe) in realtà dobbiamo aggiungere che nell'artrite reattiva c'è il germe in una forma non coltivabile. Però siamo in grado di dimostrare che c'è.

Cosa succede quando a livello dell'articolazione? Avviene una risposta immune, o contro il germe portato dai monociti, o data dal fatto che ci sono gli antigeni del germe (sempre portati dai monociti) all'interno della articolazione, oppure una risposta immune contro le componenti delle articolazioni per mimetismo molecolare (cioè anticorpi contro il germe che cross-reagiscono con antigeni propri). Tutto questo provoca una locale risposta infiammatoria e quindi il quadro di artrite reattiva.

SLIDE 23

Quali sono i fattori che ci fanno pensare che il paziente abbia una artrite reattiva?

-Persona giovane, maschio

-Manifestazioni articolari dalla cintura in giù e molto spesso con entesite, quindi un dito gonfio, oppure un ginocchio o una caviglia gonfia.

- Integrare quindi la storia recente di tipo infettivo, cioè se questo ragazzo ha storia recente di un evento infettivo delle mucose genitourinaria e gastrointestinale. Dovete quindi avere pazienza nel fare l'anamnesi, è necessario chiedere se ha avuto contatti sessuali con persone che non conosceva, se ha avuto "avventure" particolari. Chiedete quindi se ha fatto viaggi all'estero, se è stato in Paesi a rischio di malattie infettive, se ha avuto diarrea (diarrea del viaggiatore). Oppure se ha avuto sintomi genito-urinari, che ci possono far sospettare un'infezione da Clamidia o Ureaplasma, anche se spesso questi germi danno solo qualche bruciorino... Di solito il tutto dovrebbe avvenire nell'arco delle 3-4 settimane precedenti la comparsa dei sintomi (cioè dall'infezione ai sintomi artritici devono passare 3-4 settimane). Dovete spiegare al paziente che i sintomi articolari possono essere scatenati dall'infezione, allora il paziente vi aiuta più volentieri.

-La presenza di mono-oligo-artriti

-Il dolore lombare-lombosacrale può essere presente, soprattutto in quei pazienti che sviluppano la sacroileite

-La presenza di entesite

-La presenza di manifestazioni extra-articolari come congiuntivite, balanite, irite, uretrite, il cheratoderma o la presenza di ulcere orali.

Questi sono gli aspetti che vi devono evocare la possibile presenza di un'artrite reattiva.

(Digressione del professore) Sapete quando è stata per la prima volta definita l'esistenza di una forma di artrite reattiva? Durante la guerra franco-prussiana. I due eserciti, francese e prussiano, uno di fronte all'altro nelle trincee, si pigliano una epidemia di shigellosi, e ovviamente i soldati sono tutti giovani maschi. Alla fine, dopo un mese cominciano a manifestarsi episodi di artrite con la triade uveite, sacroileite e uretrite. La presenza della triade e in generale di queste manifestazioni extra articolari è dovuta all'infiammazione del collagene che in queste sedi ha caratteristiche simili. Reiter, dalla parte prussiana, e Fiessinger-Leroy, da quella francese, descrissero questi casi di questi giovani maschi che avevano sviluppato artrite dopo l'epidemia di diarrea da Shigella. Da qui la Sindrome di Reiter (lui l'ha descritta per primo). Adesso bisogna chiamarla Sindrome di Fiessinger-Leroy

perché Reiter è stato depennato dall'elenco delle persone rispettabili perché si è visto che ha collaborato con i nazisti. Comunque su tutti i libri c'è scritto Sindrome di Reiter.

Ritornando a noi, ricordatevi di indagare anche la presenza di psoriasi, casi di psoriasi in famiglia, la presenza di malattie infiammatorie intestinali, perché il paziente potrebbe avere anche altri tipi di spondiloartriti.

Se voi trovate all'anamnesi elementi che vi fanno sospettare un'artrite reattiva, lo dovete poi dimostrare, l'anamnesi da sola non è sufficiente. Dovete anche dimostrare il contatto col germe (oltre al fatto che dovete visitare il paziente, gli dovete fare un'ecografia articolare ecc.)

Come fate a dimostrare il contatto col germe? Sarebbe bello trovare il germe, quindi trattandosi di tratto intestinale o genitourinario, fate una coltura delle feci o il tampone uretrale, e nella donna anche quello cervico-uretrale (non dovete fare un'urocoltura, perché questi germi non si coltivano con un'urocoltura normale. Dovete fare il tampone e mettere subito in terreno di coltura perché questi germi vivono poco all'esterno delle mucose). L'altra cosa che potete fare è dimostrare un movimento anticorpale contro questi germi, quindi potete fare gli anticorpi anti-clamidia. Gli anticorpi anti-ureaplasma non si riesce a dosarli. Potete fare la sierodiagnosi per la Salmonella così vedete se c'è stato il contatto con la Salmonella. Vi restano fuori altri germi, come il *Campylobacter* (lo dovete coltivare).

Ricordatevi che per fare diagnosi di artrite reattiva, dovete avere il quadro clinico, che abbiamo visto, e dimostrare con certezza il contatto col germe.

Se non riuscite a dimostrare il contatto col germe, non riuscite a dimostrare una psoriasi, una malattia infiammatoria intestinale o non riuscite a dimostrare una spondilite anchilosante, non vi resta che chiamarla spondiloartrite indifferenziata.

SLIDE 24

C'è chi si è divertito a distinguere forme ambulatoriali e forme ospedaliere.

Le forme ambulatoriali sarebbero le forme meno gravi che coinvolgono le piccole articolazioni sempre agli arti inferiori, di durata abbastanza breve (il che vuol dire sempre qualche mese almeno), prognosi buona (cioè si risolvono) e bassa frequenza dell'HLA-B27 (il che vuol dire intorno al 50%).

Le forme ospedaliere hanno un impegno di meno articolazioni, coinvolgono gli arti inferiori, decorso prolungato e rischiano di cronicizzare, ed elevata frequenza dell'HLA-B27 (70%). Queste sono le forme che di solito hanno la triade:uveite sacro ileite e uretrite.

SLIDE 25

Che differenza c'è tra un'artrite reattiva e un'artrite reumatoide?

Qui sono raccolti i concetti che abbiamo detto prima (*vedi slide*)

- L'artrite reattiva colpisce più i maschi rispetto alle femmine. Il contrario nell'artrite reumatoide.

-L'età: giovane maschio (20-30 anni) nell'artrite reattiva, signora fra i 30 e 50 anni nell'artrite reumatoide

- L'artrite reattiva è un'oligoartrite asimmetrica, invece l'artrite reumatoide è simmetrica

- Le articolazioni colpite sono più le grandi che le piccole e più gli arti inferiori rispetto ai superiori. Nell'artrite reumatoide invece sono colpite le articolazioni grandi e piccole e di più gli arti superiori. Ricordate che l'artrite reumatoide è sempre periferica.

-La sacroileite è praticamente assente nell'artrite reumatoide, invece molto frequente nelle forme reattive

-Le entesiti sono assenti nell'artrite reumatoide, sono invece presenti nelle artriti reattive

-Nelle forme reattive non vi sono noduli, più frequenti invece nell'artrite reumatoide

-Il coinvolgimento oculare è diverso. Nelle artriti reattive avete irite, congiuntivite. Nell'artrite reumatoide avete di solito la sindrome sicca, cioè la sindrome di Sjogren secondaria, quindi il paziente non ha lacrime per esempio.

-Il coinvolgimento sistemico (cioè il coinvolgimento in contemporanea di altri organi e apparati). Nell'artrite reumatoide possiamo avere pleurite, interstiziopatia polmonare, interessamento renale, pericardite, febbre. Nell'artrite reattive non avete quasi mai coinvolgimento sistemico.

-il fattore reumatoide e gli anticorpi contro i peptidictrullinati devono essere assenti nell'artrite reattiva, altrimenti che razza di artrite sieronegative è?! Ovviamente sono presenti nell'artrite reumatoide

-L'associazione con gli antigeni di istocompatibilità è positiva per il B27 nell'artrite reattiva, positiva per il DR4 per quanto riguarda l'artrite reumatoide.

Quindi, vedete che sono due mondi completamente diversi

SLIDE 26

In base a quello che abbiamo detto, per quanto riguarda la presenza di germi all'interno dell'articolazione, e più in generale per quanto riguarda il rapporto tra noi "essere umani" e i germi, non dobbiamo pensare a schemi fissi: le nostre caratteristiche e le caratteristiche del germe possono dar luogo a diverse situazioni.

Guardiamo questa immagine(*vedi slide*). In alto c'è l'artrite settica, vuol dire che in quel caso avremo una situazione in cui il germe si annida nell'articolazione, si moltiplica e noi poi possiamo coltivarlo. Quindi il germe fa una cosa che potrebbe fare in qualsiasi altro tessuto, cioè un ascesso.

Al lato opposto, abbiamo la presenza di batteri "bystander", batteri che sono arrivati lì e non fanno nulla.

In mezzo abbiamo l'artrite asettica scatenata da infezione, cioè la situazione in cui questi germi rilasciano dei loro antigeni (possono essere trasportati dai monociti) per cui scatenano un'infezione e però il germe non è coltivabile. Possiamo avere anche l'artrite è associata ad un'infezione attenuata, come nel caso della clamidia: il germe è stato portato all'interno dell'articolazione, lì è in una forma vitale ma non si moltiplica all'interno del liquido sinoviale, noi non lo possiamo coltivare.

Il rapporto si gioca tra questi due estremi: alcuni germi passano e non fanno nulla, altri germi invece si moltiplicano e si possono coltivare. In mezzo abbiamo tutte le gradazioni di rapporto fra noi e i germi, in cui possiamo avere forme di infiammazione articolare legate alla presenza di sostanze legate al germe o al germe che si nasconde all'interno dell'articolazione. Quindi, il concetto classico di artrite reattiva è un concetto che diventa un poco più evanescente, nebuloso.

Ribadisco: i due estremi, l'artrite settica e la presenza di germi che non fanno nulla. In mezzo tutti questi rapporti strani che si instaurano fra noi e il germe, dando delle manifestazioni di tipo infiammatorio.

SLIDE 27

Queste artriti come evolvono?

In letteratura, a seconda da dove provengono le casistiche, trovate le cose più disparate: da chi dice che compaiono nel 4% dei pazienti (*che hanno sviluppato un'infezione da batteri artrogeneri, ndr*), a chi dice che compaiono nel 60%. Dipende un poco dai germi, dalla virulenza, dai criteri che sono stati adottati per fare la diagnosi. C'è chi per fare diagnosi dimostra la presenza del movimento anticorpale o del germe, chi invece si basa solo sull'anamnesi, allora chiaramente diventa più facile dire che un paziente ha l'artrite reattiva.

Basandomi sulla mia esperienza, posso dire che le artriti reattive sono molto comuni e per tre quarti, nell'arco di alcuni mesi, guariscono completamente. Resta un gruppetto di scarognati, in cui l'artrite tende ad evolvere verso una classica artrite sieronegativa che rimane e che va trattata con farmaci anche importanti.

Un problema grosso: l'antibiotico funziona o non funziona? Se abbiamo detto che tutto parte da un'infezione, e che il germe lo possiamo trovare all'interno delle articolazioni, alla fine l'antibiotico lo devo usare o no? Fino a poco tempo fa, sulla base della letteratura, di fatto si potevano usare tutti gli antibiotici che si voleva, ma non si riusciva ad interferire con l'andamento dell'artrite. Una volta che l'artrite era partita, anche se noi ripulivamo il focolaio di partenza, non si riusciva a cambiare nulla. L'artrite aveva comunque una sua evoluzione. L'idea dell'antibiotico in rapporto all'artrite, era quella di ripulire il paziente nel tratto urinario, se io trovo un *Ureaplasma* o la *Clamidia*, o nel tratto intestinale nel caso della *Salmonella*, ma non mi illudo che questo cambi la storia della sua artrite. L'artrite guarisce o meno a seconda delle caratteristiche dell'ospite: nei pazienti HLAB27+ dura di più, in quelli con HLAB27- dura di meno.

Ultimamente, in base al fatto di aver scoperto che ci sono dei germi che vivono in maniera anomala all'interno delle articolazioni, sono stati fatti degli studi. C'è stato uno studio recentissimo sulle forme che tendono a cronicizzare, cioè quel gruppetto che non tende a guarire. Si tratta di pazienti con *Clamidia*, dimostrata attraverso PCR all'interno dell'articolazione. In questo caso, sapendo già che dando un solo antibiotico non si otteneva nulla, sono stati fatti degli accoppiamenti di antibiotici (rifampicina, azitromicina, più un altro che non ricordo). I pazienti sono stati curati per sei mesi. Si è visto che c'era una netta differenza tra la percentuale di remissione dei pazienti trattati solo con antinfiammatori e pazienti trattati anche con l'antibiotico. Il 20% dei pazienti trattati solo con i farmaci di fondo (antinfiammatori) andava in remissione, mentre il 60% dei pazienti trattati anche con l'antibiotico erano andati in remissione. Quindi adesso si pensa che una terapia antibiotica molto lunga, 6 mesi, può fare in modo che questi pazienti abbiano una risposta. Riuscendo ad eliminare il germe probabilmente riusciamo a sradicare l'infezione e a fare in modo che questi pazienti rispondano. Questo lavoro è sulla *Clamidia*, non è stato ancora dimostrato su altri germi.

Quindi di solito l'antibiotico lo facevamo, quando trovavamo il germe, ma era finalizzato a sterilizzare il focolaio iniziale, per cui non era mai una terapia di sei mesi, per la *Clamidia* e l'*Ureaplasma* era massimo di un mese.

Quindi di solito cosa facciamo? Mettiamo per esempio che il nostro paziente sia andato a fare una gita sul Nilo e si sia preso la *Salmonella*, torna e ha la sua bella artrite. Noi coltiviamo ed eliminiamo la *Salmonella* e lo ripuliamo, ma il ginocchio e la sua cavaglia rimangono belli gonfi. La prima cosa da fare sono gli antiinfiammatori classici, a dosi piene, per un periodo abbastanza lungo. Si parla di qualche mese. Se il paziente risponde bene, cioè se dopo una settimana di terapia il paziente sta bene, si può continuare con l'antiinfiammatorio a dosi piene e per un tempo necessario affinché si sfiammi bene l'articolazione. Ad esempio Ibuprofene 2-3 volte a giorno oppure se ho un antiinfiammatorio che mi dà l'effetto durante tutte le 24 ore, lo prenderò 1 volta a giorno. Bisogna spiegare bene al paziente la terapia, perché alle volte lo si prende per una settimana, si sta bene e il paziente non lo prende più. Non è una terapia del dolore, è una terapia che può essere definitiva per il paziente.

Se il paziente non risponde, cioè se dopo 1-2 mesi vedete che il vostro paziente non risponde, cioè continua ad avere le articolazioni gonfie, allora siete autorizzati ad usare quei farmaci che si usano tradizionalmente nell'artrite reumatoide, come per esempio il metotrexato, che ha un potente effetto antiinfiammatorio, immunosoppressivo. La storia dell'artrite reumatoide è cambiata quando sono stati introdotti i farmaci biologici, ma sicuramente un passo fondamentale c'è stato quando nel 1987 è stato introdotto il metotrexato, approvato a livello mondiale al Congresso di Atene delle società europee di reumatologia, ed io ero là. È un farmaco che ha cambiato completamente la storia delle malattie reumatiche ed infiammatorie. Si usa anche in molte malattie come l'artrite psoriasica e nelle spondiloartriti. Non funziona quando c'è interessamento assiale, ha effetto solo quando ci sono manifestazioni periferiche. Stessa cosa per altri farmaci simili, come la ciclosporina e il flutamide (*non sono sicuro di quest'ultimo, ndr*). Quando c'è interessamento assiale dovete dare gli antiinfiammatori e i farmaci biologici.

Se il vostro paziente, di solito sono HLAB27 positivo, non risponde neanche al metotrexato o alla ciclosporina, potete ricorrere agli anti-TNF, cioè farmaci biotecnologici. Questi farmaci trovano indicazione nel momento in cui vedete una progressione della malattia e vi è una tendenza all'interessamento assiale. Se prendiamo tutta la popolazione delle artriti reattive, questo è un piccolo gruppo, nella maggior parte dei casi si guarisce. Gli svedesi dicono che invece ne guariscono pochi e che anche dopo 11 anni si hanno recidive. Secondo me è più facile che il paziente sia predisposto ad avere queste reazioni alle infezioni, e se si reinfecta ripresenti la malattia. Cioè non è la vecchia artrite che ricompare, è la sua ipersensibilità che in presenza di germi artrogeneri, fa riapparire la malattia.

Per quanto riguarda il cortisone, in tutte le forme sieronegative non è vantaggioso, a parte l'indicazione per qualche infiltrazione a livello periarticolare o tendineo o se il paziente ha un ginocchio, cioè in fase acuta. La terapia per periodi lunghi è svantaggiosa, non perché non funziona, ma perché funziona poco in rapporto ai dosaggi. Per ottenere quello che ottengo, per esempio, nell'artrite reumatoide, devo dare il doppio della dose, per cui alla fine prevalgono gli effetti collaterali. Funzionano molto meglio gli antiinfiammatori. Quindi nelle artriti sieronegative non ha senso ricorrere al cortisone, se non per situazioni particolari, per esempio il paziente con insufficienza renale che quindi non può prendere l'antiinfiammatorio. +

Un altro aspetto, soprattutto quando avete l'interessamento assiale, è la fisioterapia e la riabilitazione, al fine di recuperare i blocchi muscolari, le alterazioni posturali, e per correggere queste alterazioni che compaiono durante la malattia. Pensate che sono pazienti giovani.

DOMANDA 1: Non ho capito il ruolo della thymic education nella patogenesi delle spondiloartriti.

RISPOSTA: Durante la vita prenatale, vengono presentati al timo gli antigeni self e vengono così eliminati cloni autoreattivi.

HLA-B*27 è una di quelle molecole coinvolte nella presentazione dell'antigene. Per un difetto, chiamato misfolding, del ripiegamento della beta2-glicoproteina che si trova all'interno della molecola dell'HLA-B*27, si forma una tasca particolare diversa per cui non viene adeguatamente presentato l'antigene proprio. Alcuni cloni di linfociti T autoreattivi per questo motivo sopravvivono, e vengono mandati in periferia. Nel momento in cui, per mimetismo molecolare (cioè antigeni di germi simili all'antigene self) o per lesioni che portano all'esposizione di antigeni propri, per esempio derivati dal collagene, questi cloni si attivano e aggrediscono il self.

DOMANDA 2: Per escludere un'artrite reattiva, quanto tempo deve passare dall'esposizione/infezione del germe artrogeno alla manifestazione dell'artrite?

RISPOSTA: Di solito entro un mese. Se per esempio il paziente vi dice che è stato in Thailandia sei mesi prima, è improbabile, cioè la causa dell'artrite probabilmente è un'altra. Tenete conto che i pazienti possono infettarsi anche alle nostre latitudini: troviamo spesso persone con parassitosi che non sono mai andati oltre Cadidavid. Considerate anche che i bambini extracomunitari, che provengono dai Paesi dell'Est, dove le infezioni da parassiti sono molto frequenti, vanno molto spesso avanti e indietro dall'Italia e continuano a reinfezzarsi e a riportare queste malattie nelle scuole e negli asili. Le parassitosi quindi sono diventate relativamente frequenti. Elementi che ci possono far sospettare una parassitosi sono: eosinofilia, prurito, aumento delle IgE, disturbi intestinali. I parassiti che vediamo spesso sono il *Toxocara canis*, le cui uova possono vivere fino a 2 anni nell'erba, e lo *Strongyloides stercoralis*, che può dare problemi seri nel paziente immunosoppresso. Quindi bisogna sempre controllare, prima di mettere in terapia immunosoppressiva il paziente, una possibile parassitosi.

Lezione di Reumatologia del 27/11/2013 (1)

Sbobina di reumatologia del 27/11/2013

Professore: Silvano Adami

Sbobinatore: Filippo Gibelli

Revisore: Anna Venturini

[SLIDE 26]

Questo è il quadro clinico della **sinovite reumatoide**, che ovviamente sarà caratterizzata da **infiltrati importanti linfomonocitari**.

Per ora limitiamoci a pensare alla artrite reumatoide in cui succede qualcosa di **autoimmune dentro la sinovia**, che si riempie di leucociti.

Sono tanti i misteri... per esempio per quale motivo colpisce una articolazione piuttosto che un'altra? La nostra sinovia è diversa in un punto piuttosto che in un altro? Probabilmente no... ci sono molti altri fattori che noi ignoriamo (torneremo sugli aspetti fisiopatologici per esempio dell'**artrite psoriasica**... cercheremo di capire meglio anche in questo caso quali sono questi fattori).

[SLIDE 27-29]

Come vedete uno dei guai della sinovite è il fatto che la sinovia **ha la sfortuna di attaccarsi all'osso** nella capsula sinoviale che lo circonda e nel punto in cui la sinovia si attacca all'osso o addirittura come vedete qui alla cartilagine (immaginatevi che questa sia l'**articolazione**: con l'osso sotto, cartilagine sopra e qua si attacca la membrana sinoviale e la capsula)... chiaramente questa è **infiltrata abbondantemente da linfomonociti** quali possono poi produrre sostanze in grado di determinare un'altra delle caratteristiche principali dell'artrite reumatoide che sono le **erosioni ossee** ma **anche tendinee**.

[SLIDE 30]

C'è stato un importante dibattito sull'**agente che determina le erosioni ossee**: si è visto che **quando si rompeva l'osso** era perché c'erano **osteoclasti molto attivi** (qui li vedete nell'ingrandimento).

Questa è una donna dove il **panno sinoviale sta aggettandosi in una struttura che è tra la cartilagine e l'osso sottostante** e automaticamente lì sotto vedete **2 osteoclasti che stanno mangiucchiandosi l'osso** procedendo in profondità.

[SLIDE 31-34]

Abbiamo anche detto come gli osteoclasti derivano quasi esclusivamente **per opera di RANK-L**, che è una delle citochine indispensabili perché maturino gli osteoclasti: se manca, non si ha produzione di osteoclasti.

Oggi sappiamo anche che RANK-L può essere prodotta anche **da un altro linfocita**, che sta assumendo un ruolo sempre più importante nelle patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica, stiamo parlando **dei linfociti Th17 produttori di IL17**.

Sapete che fondamentalmente nell'immunità i linfociti T CD4+ possono differenziarsi in **Th1 e Th2**... quando sono Th1 sono implicati nell'immunità **cellulo-mediata** mentre quando sono Th2 sono implicati nell'immunità **umorale** no?

Oggi sappiamo che ci sono anche i Th17, che danno una **immunità "mista"** (anche se prevalentemente cellulare); questi stanno assumendo un ruolo sempre più importante nell'aziopatogenesi delle erosioni ossee.

Oggi stiamo sperimentando un **farmaco biologico, il (???) Siccutimab** ... vi proibisco di ricordarvelo... che **blocca l'IL-17** ... questo è interessante perché potrebbe dare quel **"plus"** alla terapia dell'artrite reumatoide, che non stanno dando in maniera soddisfacente gli altri inibitori di citochine, **gli anti-TNF per esempio**...

"Domanda dello studente incomprensibile"

Risposta del professore: diciamo che comprendere il danno delle strutture molli è più facile... il processo infiammatorio si associa inequivocabilmente alla liberazione, anche se non abbondantissima come nel caso della flogosi di tipo neutrofila, di **granulociti, macrofagi**, in grado di ??? ... quello è relativamente facile...

L'osso è un po' più difficile perché **le erosioni sono proprio delle fontane che erodono progressivamente l'osso** e che danno i quadri che vi ho mostrato la volta scorsa, mentre se erode un tendine ci sarà ovviamente una conseguenza anche per quello.

[SLIDE 38]

Diciamo che eravamo arrivati a vedere come queste erosioni ossee sono provocate dagli osteoclasti e questi osteoclasti derivano **sia dal panno sinoviale** che produce RANK-L con IL-17 (*che in questa slide manca*) sia **producono queste 2 sostanze che bloccano il sistema di attivazione dell'osteoclasta** (*Wnt e BMP*) con difficoltà a formare l'osso.

Questo è importante perché le erosioni ossee sono l'espressione **sia della esagerata distruzione ma anche della incapacità di riparare perché** contemporaneamente viene bloccata la riformazione.

[SLIDE 46]

Vi rimetto questa slide perché facciamo un **riaggancio con la spondilite anchilosante**: qui viene riassunto quanto ho detto... nell'artrite reumatoide avete una **esagerata attività osteoclastica** nata dal fatto che sia le cellule deputate a farlo, sia i Th17 producono RANK-L che attiva gli osteoclasti, e questo è il quadro tipico.

Oltre a ciò c'è anche il fatto che il sistema Wnt viene spento e si ha una difettosa neoformazione... questa è l'artrite reumatoide: si mangia osso e non si riesce a ripararlo.

Se voi prendete invece la spondilite anchilosante, **succede in parte l'opposto**: anche qui vi può essere un aumento della distruzione dell'osso con la sovraespressione di RANK-L, con i Th17, ecc. ... però accade che **la neoformazione è accentuata** nel senso che viene a mancare uno di quei fattori che bloccano la riformazione... e infatti questa malattia si caratterizza anche per un **eccesso di formazione ossea** con sidesmofiti... quindi è più legata all'anchilosi legata al tanto osso che si forma, mentre nell'artrite reumatoide la deformità è legata al **tanto osso che si distrugge**... questa è una delle differenze ma la differenza cruciale e più importante è che mentre nell'artrite reumatoide **il target è la sinovia**, nella spondilite anchilosante **sono le entesi**.

Naturalmente fino ad ora io ho parlato di artrite reumatoide con le sue manifestazioni articolari... che sono **per l'80% legate all'immunità cellulo-mediata** (*infiltrati linfomonocitari e così via*).

Quando noi parliamo di questa ricordatevi che stiamo parlando anche da punto di vista fisiopatologico di qualcosa di **più importante**: perché i farmaci cosiddetti "**biologici**" sono quelli che vanno contro determinate citochine e quello che si è rivelato il più efficace è **quello anti-TNF**.

Noi abbiamo molti farmaci che bloccano il TNF (lo vedrete in ambulatorio).

Dove agiscono questi farmaci? Agiscono esclusivamente nel bloccare tutte le conseguenze dell'**immunità cellulo-mediata**.

Vi racconto un **caso clinico**:

C'è un paziente che, **nei primi anni in cui usavamo questo farmaco qua**, in cui osservavamo che quando avevamo gli anti-TNF, in alcuni casi in **fattore reumatoide calava**, gli anticorpi calavano, e così via... ma in altri casi gli anticorpi non si muovevano (anzi **un pochino aumentavano**) e potevano comparire anche manifestazioni cutanee strane tipo **orticarioidi, eczema, ecc.** ... noi pensavamo fosse allergia al farmaco, in verità voi sapete che il sistema immunitario è **estremamente flessibile nell'autoregolarsi**: se voi bloccate una citochina non succede nulla di drammatico perché automaticamente quel blocco viene superato da una serie di altre citochine che riescono ad ottenere lo stesso risultato però ovviamente con un quadro citochinico e clinico un po' diverso.

Se voi bloccate moltissimo i linfociti T, l'inevitabile conseguenza è che molto spesso vediamo comparire **attivazione dei linfociti B**... e molti pazienti trattati con anticorpi anti-TNF **sviluppano anticorpi anti-nucleo**... quindi bloccando la via Th1, compaiono anticorpi anti-nucleo (quindi quando noi manipoliamo un sistema, non possiamo pensare che tutto avvenga in maniera assolutamente indolore o senza conseguenze).

Questo per dire che il sistema funziona nella terapia... tu dai gli anticorpi e **improvvisamente vedi comparire anticorpi anti-nucleo** (evento che si verifica nel 10% dei casi)... spesso sono clinicamente silenti, ma sono stati descritti casi in cui bloccando il TNF **il paziente sviluppava un LES**.

Nell'artrite reumatoide in realtà l'attivazione del sistema immunitario, che noi potremmo definire come un qualche insulto (non ci è ancora chiaro quale... vi darò io qualche ipotesi, per esempio **il fumo**, anche se non è stato ancora chiarito)... quando si attiva questo ad un certo punto **prende la via del Th1**, e quindi la via dell'immunità cellulo-mediata, ma anche l'altra parte può attivarsi, e darà quindi la comparsa di **anticorpi nel siero**, che sono quelli che ci aiutano a fare la diagnosi.

In generale **più forte è stato lo stimolo autoimmune più probabile che vi troviate anche espressi anticorpi solubili** perché l'attivazione avviene su tutta la linea... questi ci sono nell'artrite reumatoide, giocano un ruolo cruciale nella diagnosi, ma sono quasi sempre responsabili delle **manifestazioni extra-articolari** dell'artrite reumatoide, che sono fondamentalmente le **vasculiti**. Adesso vi devo dire quali sono questi anticorpi che noi misuriamo per fare diagnosi di artrite reumatoide... Io **non vi dirò quelli più vecchi**, perché non si usano più (può darsi per esempio che nel libro troviate ancora la Waaler-Rose, **ma non si usa più**).

[SLIDE 47-48]

Quello che è rimasto solidamente nelle nostre mani è il **fattore reumatoide**. Cos'è?

È **tipico dell'artrite reumatoide** anche se può essere presente anche **in altre condizioni**, però diciamo che è quello che storicamente ha segnato un passo avanti nella diagnosi dell'artrite reumatoide... per la prima volta avevamo un qualche marker e non solo la base clinica.

Sono delle **IgM anti IgG**.

Per quale motivo il sistema immunitario ad un certo punto decide di sviluppare anticorpi contro le IgG **rimane un mistero...** colpiscono il **frammento cristallizzabile (Fc)** quindi costante delle IgG, per cui **colpiscono tutti gli anticorpi**. Naturalmente il fattore reumatoide si chiama così (potremmo anche chiamarlo **anticorpo anti-IgG**)... ma ha questo nome anche **per come inizialmente fu fatto il dosaggio**: inizialmente il dosaggio era molto complicato e sostanzialmente tale che **si poteva fare solo se il paziente aveva IgM contro IgG**, perché prevedeva una flocculazione del sistema, cioè spingeva il siero del paziente in un ambiente dove c'erano molti frammenti di IgG e ovviamente questo creava quello che vedete sulla destra, cioè **una rete...** ma questo era possibile **solo se c'erano IgM!!** Solo le IgM infatti riescono a legare più antigeni insieme e poi dare un lattice che precipita e vedere la precipitazione.

Per cui **per molto tempo si è creduto che il fattore reumatoide fosse fatto solo di IgM** e che il paziente sviluppasse solo IgM... poi si è andati a vedere che in realtà **ci sono anche IgG contro IgG**, però diciamo che quando voi tecnicamente parlate di fattore reumatoide state parlando di IgM contro IgG.

Se invece il laboratorio vuole, può, con sistema radio-immunologico, andare a vedere se per caso ci siano anche IgG anti IgG, ma si usa una tecnica diversa perché ovviamente non consente la precipitazione.

Il fattore reumatoide è presente **in una percentuale non elevatissima di pazienti**, anche se crescente... diciamo che il paziente che arriva per la prima volta con un quadro clinico di artrite reumatoide abbastanza classico, potreste trovare **che nell'80% dei casi non ha il fattore reumatoide positivo**.

Questo però non vi deve scoraggiare perché **nella fase iniziale è presente solo nel 20% dei casi**, però poi **la percentuale crescerà**: molti lo svilupperanno fino ad arrivare al **60%**, ma ricordatevi che **il 40% dei pazienti NON SVILUPPERA' MAI il fattore reumatoide**.

Potreste essere curiosi di andare a vedere se ci sono le IgG anti IgG e potreste trovare che quel 70-80% diventa 90%, ma potrebbe non interessarvi perché la diagnosi di artrite reumatoide, quando sono passati 8 mesi-1 anno è **purtroppo molto clinica**, non c'è bisogno di fare esami.

Però nella fase iniziale è **facile sbagliarsi**... alla fine degli anni '90 ci fu una strana virosi in giro che dava un quadro clinico iniziale assolutamente identico all'artrite reumatoide, e tanto è vero che noi dicevamo sempre "Prendi la terapia del ???" ma ti rivaluto tra 4-5 settimane, perché il virus durava quel tempo lì, senza dover prendere provvedimenti che poi magari avremmo rischiato di iniziare una terapia con l'immunosoppressore (l'immunosoppressore per funzionare bene impiega 2 mesi), quindi il paziente continuava la terapia ma in realtà non aveva assolutamente nulla, quindi sarebbe stato un disastro per il paziente.

Però ricordate una cosa: **chi ha il fattore reumatoide di solito ha una malattia più grave!!**

Vi dico un'altra cosa: c'è anche la **specificità**, non c'è soltanto la sensibilità, e la specificità **tende a calare con l'età**: i pazienti positivi per fattore reumatoide ma senza la malattia **tendono ad aumentare con l'avanzare dell'età**... tendono ad aumentare anche con alcuni tipi di patologie come la **cirrosi epatica**, e alcune malattie in cui il sistema immunitario è molto attivo, quindi in queste malattie potete trovare il fattore reumatoide positivo, però **non sono mai titoli molto elevati!**

[SLIDE 49]

Il fattore reumatoide è stato per moltissimi anni il nostro cavallo di battaglia; poi è venuto fuori un altro anticorpo, che ci ha interessato molto di più, **non perché sia più sensibile**, non perché ci sia più gente che ce l'ha positivo, ma perché dal punto di vista fisiopatologico è molto più predittivo della gravità della malattia del fattore reumatoide, e sto parlando degli **anti-CCP**: gli **anticorpi anti-proteine citrullinate**.

Voi direte ma cosa sono le proteine citrullinate? La citrullina è un aminoacido che in verità (*ndr. frase incomprensibile*)... a mano a mano che c'è un processo di idrossilazione di un aminoacido, questo va incontro ad una **conversione** (si aggiunge l'idrossile) ed è un processo **post-traslazionale**, addirittura post-secrezione della proteina. (*ndr. registrazione disturbata, comunque il succo è che la citrullinazione è un processo post-traduzionale in cui i residui di arginina di una proteina vengono sostituiti da un aminoacido atipico, la citrullina*)

Questo processo di ossidazione... sono vari aminoacidi che possono produrre citrullinazione ma lasciamo perdere...

Sapete qual è la cosa che fa aumentare in molti tessuti questa citrullinazione, ovvero questa **conversione di un aminoacido in citrullina**?

Il **fumo di sigaretta**, con l'età, ha un effetto molto importante su questo processo di citrullinazione... naturalmente se voi la proteina l'avete cambiata perché al posto dell'arginina c'è la citrullina, cosa accade? Può accadere che l'organismo **la riconosca come estranea!** E quindi sviluppa anticorpi contro la citrullina.

Voi potreste dire "Va bene, smettiamola di fumare, eliminiamo tutta la citrullina"... no perché quando ci siamo citrullinati siamo citrullinati per tutta la vita.

Sono spesso proteine molto costitutive delle strutture portanti per cui 20 anni-30 anni magari... però la citrullinazione avviene anche in 30 anni soltanto per il fumo.

Tutto questo io ve l'ho raccontato *post-hoc* ma storicamente non è successo così: c'è stato qualcuno che ha trovato questi anticorpi e dopo da lì si è capito che in verità era molto logico il concetto di trovare anticorpi contro proteine citrullinate, che sono svariate, tantissime, e quindi poi si è potuto ricostruire tutto questo evento e dire che l'artrite reumatoide potrebbe anche essere il trigger, cioè quello che è riportato qui (*ndr: qui è la slide 49*).

Uno ha il fumo, ma la stessa cosa la fanno **infezioni intestinali ricorrenti** o le **periodontiti**, che determinano un danno tissutale che dà origine a queste alterazioni post-trascrizionali (i geni **non prevedono che noi abbiamo la citrullina!!**) che poi danno la citrullinazione, la quale ovviamente poi darà la **perdita di tolleranza**, perché è una proteina nuova comparsa nell'organismo... questa darà origine poi alla produzione di anticorpi e a tutti gli altri eventi che adesso trattiamo in dettaglio.

[SLIDE 50]

Questi anticorpi tra l'altro in un recetissimo studio si è anche pensato addirittura che gli **aCPa** (in slide c'è scritto **aCPa**, e non sono altro che gli anti-CCP... in italiano si usa dire anti-CCP mentre in inglese aCPa) potessero addirittura avere un ruolo di **attivazione diretta degli osteoclasti**.

[SLIDE 54-57]

Cosa fanno questi anticorpi? Non centrano nulla con la sinovite, perché la sinovite avviene perché ci sono gli infiltrati linfomonocitari e non centra la produzione di anticorpi... in verità quando ce ne sono tanti e magari formano dei reticoli, danno origine agli **immunocomplessi**, e quindi avremo una serie di manifestazioni cliniche che ci ricorderanno abbastanza le connettiviti (la quota della patologia legata alla precipitazione degli immunocomplessi) e quindi che cosa avremo? Il primo segno potrebbe essere una **vasculite**.

Qual è l'organo più colpito dagli immunocomplessi? Il **rene**, ma in generale gli immunocomplessi tendono a depositarsi in **tutti i vasi** e ovunque c'è un po' di traumatismo, lì tenderanno a depositarsi in maniera maggiore o a dare lesioni vasculitiche. Nei piccoli vasi siamo sugli anticorpi (*ndr. frase incomprensibile*)... ci sono anche patologie di grossi vasi in cui non centrano gli immunocomplessi, però saranno vasculiti **dei piccoli vasi** che tenderanno a localizzarsi nelle parti in cui ci sono **traumi**.

Allora adesso voi guardate la vostra posizione e quando si formano queste lesioni cutanee per trauma inevitabilmente si formerà un **aggregato linfomonocitario sempre più vasto** che interesserà più vasi piccoli fino a formare tutta questa massa di leucociti dei noduli che noi chiamiamo **noduli reumatoidi**, che tendono a localizzarsi **tipicamente in un punto preciso**... adesso tutti quelli che stanno scrivendo dovrebbero dire qual è il punto traumatizzato del loro corpo in questo istante... la **superficie volare dell'avambraccio** perché tutti state appoggiati per scrivere.

I noduli reumatoidi sono **infiltrati leucocitari con necrosi caseosa all'interno**... questi sono molto tipici delle **forme gravi di artrite reumatoide** e in particolare di quelle che hanno anticorpi, che d'ora in poi **chiameremo sieropositive!**

Ricordatevi che per i reumatologi la sieropositività vuol dire una cosa sola: **che ci sono autoanticorpi**, che possiamo misurare.

[SLIDE 58-68]

Ovviamente questo che avete visto come nodulo reumatoide può svilupparsi in **moltissimi organi**... qui ovviamente man mano che passiamo da un nodulo reumatoide all'altro voi dovete pensare che la **frequenza è sempre minore** perché abbiamo escluso tutti i sieronegativi, abbiamo escluso tutti quelli che non avevano anticorpi particolarmente elevati, e via di seguito tutto quello che farò vedere sono sempre cose **un po' più rare** (ricordo però che l'artrite reumatoide **non è affatto una malattia rara**, ma è una malattia comunissima, pensate che ha una **prevalenza di quasi l'1%**, quindi voi capite che in una città come Verona ci sono **3.000 persone affette**... in provincia saranno circa **6.000**... quindi non è rara, se poi si somma l'artrite psoriasica che è un suo parente stretto, siamo intorno a **10.000 persone nella provincia di Verona affette**).

(*ndr. riferendosi alla slide 58*) Questo è venuto **nell'occhio**.

(*ndr. riferendosi alla slide 60*) Può venire **sui nervi**... i **vasanervorum** possono essere interessati e dare **nevriti**.

Questo vedete è il vaso interessato, che viene **danneggiato**, che ovviamente poi interessa tutto il nervo e dà manifestazioni a livello del nervo.

(*ndr. riferendosi alla slide 61*) Ma può dare anche la **necrosi**: come abbiamo visto nel Lupus, se uno ha una riacutizzazione drammatica possono venire **vere e proprie occlusioni dei vasi**, di tipo **necrotico**... tutti i puntini neri che vedete sono **zone di necrosi ischemica**, perché i vasi sono molto piccoli, non c'è circolazione collaterale e si ha pertanto necrosi dei tessuti.

Quando voi vedete la pelle, essa è un perfetto specchio, ma immaginate che quello che succede alla pelle succede a tutto l'organismo, quindi quando uno ha un quadro di questo genere sta molto molto male: VES elevata, PCR elevata, ecc... è appunto una malattia sistemica che interessa (???) possibile.

(*ndr. riferendosi alla slide 63*) adesso vi racconto la **sindrome di Caplan**.

Caplan era un medico che lavorava come medico nelle miniere di carbone in Inghilterra alla fine del secolo.

Qual era la malattia della fine dell'800? La **tubercolosi**, per cui c'era in quel periodo molta attenzione alla tubercolosi: si sviluppavano le prime camere no? Si guardava coi raggi X per vedere se c'erano i primi segni di tubercolosi.

E pensate che se voi fate la storia della tubercolosi, scoprite che è una delle storie più incredibili... perché per esempio nell'800 si credeva che fosse una malattia ereditaria... chiedetelo ai vostri nonni... i quali dicevano per esempio che non dovevi sposare una ragazza che in famiglia aveva casi di tubercolosi, perché si pensava che fosse ereditaria.

Qualcuno poi si chiedeva per quale motivo colpisse solo i poveri (*ndr. qui va una divagazione sulla povertà a voce bassissima incomprensibile ma di nessuna importanza*).

Comunque tornando a Caplan, egli era particolarmente attento a capire la **differenza tra pneumoconiosi e tubercolosi**, per cui poteva trovarsi un quadro come questo e si chiedeva se il paziente avesse la tubercolosi o se avesse avuto una silicosi perché lavorava in miniera.

Caplan osservò che questi casi somigliavano alle silicosi, ma c'era qualcosa di strano: l'evoluzione era **molto rapida**, il quadro tipico non era quello della pneumoconiosi (dove aspetti come questo erano molto più diffusi), mentre questa radiografia mostra **4 pale**... e disse: "Questo è un morbo diverso, che io chiamerò **di Caplan**".

E poi disse che nei pazienti c'era anche altro... oltre a vedere questo, hanno anche spesso un'**artrite**.

Aveva definito la sindrome di Caplan come la intendiamo oggi: un **quadro di impegno polmonare** (*ndr. parola incomprensibile*) i pazienti che sono esposti a polveri (*ndr. purtroppo non si capisce nulla perché c'è un rumore fortissimo di sottofondo*) ...

Cosa accade nella Caplan? Succedeva che il paziente che aveva una artrite reumatoide era **molto più soggetto ad avere vasculiti da precipitazione di anticorpi** e dove andavano questi anticorpi? Come nell'avambraccio li vedete nel polmone sotto forma di pale...

Questa è la sindrome di Caplan nel senso della pneumoconiosi associata (il fumo favorisce questa cosa) però un quadro del genere può avvenire anche nel non minatore... ed è il **polmone reumatoide**, che è caratterizzato da questi **infiltrati a palla linfomonocitarie** hanno la stessa identica fisiopatologia di quelli dell'avambraccio, e quindi legati all'**immunità umorale**.

(n.d.r.: adesso il professore commenta le slide 64 e 65 ma anche con molta buona volontà non sono riuscito a mettere insieme una frase compiuta perché parla a bassa voce e c'è il rumore di sottofondo che è tornato).

Domanda di una studentessa: "Ma quindi il polmone reumatoide è una manifestazione dell'artrite reumatoide che però non è così frequente o... dipende dallo stadio della malattia?"

Risposta del professore: "Solo nelle **forme gravi** e con una **sierologia molto positiva**: più il titolo è elevato e più è probabile. Perché è diventato raro? Perché noi siamo stati bravi a curarli... **non perché di per sé sia raro**... se noi non lo curassimo, le percentuali sarebbero **più alte**... magari si manifesterebbe nell'1% dei casi... quindi se a Verona ci sono 10.000 persone affette da AR, 100 lo avrebbero, quindi non pochi.

Però questi quadri qua, ripeto, non li trovate non tanto perché non esistano, ma **perché noi siamo diventati molto più aggressivi nel curare** prima l'artrite reumatoide con le medicine (pensate che ????? il cortisone nel 1949... pensate che fino a quel momento non esisteva nessun immunosoppressore e il più brillante immunosoppressore che è stato messo a disposizione era il cortisone, ma prima non c'era nulla".

Domanda di uno studente: "Quindi è per questo che si fanno i raggi al torace prima di impostare una terapia per l'artrite reumatoide?"

Risposta del professore: No... voi sapete che i raggi del torace siamo obbligati a farli, insieme anche alla Mantoux o al Quantiferon perché la tubercolosi è **l'unica malattia in cui il germe non viene mai eliminato**. Voi sapete che il bacillo di Koch ha la straordinaria capacità di mettersi all'interno dei macrofagi, dove può essere in parte neutralizzato dalla **calcitidina**, quella proteina strana che (*n.d.r. frase incomprensibile*), lo tiene lì fermo, però eliminarlo è molto molto difficile... ci riusciamo adesso perché abbiamo antibiotici usati per mesi e mesi e mesi... per la tubercolosi si fa anche **un anno di terapia**, e anche quando si è fatto un anno di terapia la certezza matematica che il bacillo non ci sia più non l'abbiamo.

Vengono per fortuna nostra, se ce n'è uno, messo in un macrofago e tutt'attorno si mette un bello **strato di Th1**, che sono efficientissimi nel tener bloccata la malattia... quando nei primi anni 2000 noi abbiamo iniziato ad usare gli **anti-TNF**, non conoscevo questo problema, e abbiamo causato 2 morti perché hanno sviluppato una **tubercolosi miliare quando usavamo i biologici**... non sapevamo questa storia. Cosa succedeva?

Che se uno - e ce ne sono tantissimi in giro - ha avuto una infezione tubercolare (è per quello che andiamo a vedere il Quantiferon) possiamo supporre che nel 90% dei casi ci sia ancora un bacillo, magari uno... quando noi con l'anti-TNF eliminiamo i linfociti lì attorno - che gli fa tanto bene, perché **elimina anche quelli della sinovia** - il bacillo parte, e quando il bacillo tubercolare parte senza difese, è **molto cattivo** e quei 2 casi che abbiamo visto di **tubercolosi miliare fulminante** sono morti in 3 giorni.

Quando voi giocate con il sistema immunitario dovete stare molto attenti.

Domanda di una studentessa: "Ci impiega l'anti-TNF per fare effetto quindi...?"

Intervento del professore: "Non importa se impiega abbastanza, però dopo quando il bacillo parte..."

Intervento della studentessa: "Quindi non è stato al momento della somministrazione?"

Risposta del professore: "No, no... quella lì era una suora che purtroppo abbiamo perso perché non era arrivata alla nostra osservazione in tempo... però quando le venne la febbre andò in giro e il 99% dei medici non sapeva neanche cosa fossero gli anti-TNF (che è la polemica che faccio spesso con gli internisti perché la medicina interna si sta evolvendo in maniera tale che spessissimo non conosce molti dei farmaci che usano i reumatologi) per cui se voi non lo conoscete i guai di qua e di là... (*n.d.r. frase non conclusa*)

Questi erano 2 casi veri purtroppo, comunque 2-3 anni dall'avvento di questi casi, le notizie si passano... ci si accorge che non erano 2 soli ma magari centinaia di casi uguali, per cui prima di fare la terapia anti-TNF è **obbligatorio fare la radiografia al torace, il Quantiferon e così via**... se abbiamo sospetti non si fa, ma se abbiamo sospetti molto remoti **associamo l'antitubercolare per sicurezza** perché si tratta di un problema molto serio per noi.

[SLIDE 67]

Ci possono essere noduli reumatoidi anche **nel cervello**... sono sempre gli stessi noduli di prima... sempre sulla base dei precipitati, che danno origine ad un granuloma, che dà origine a questo...

[SLIDE 68]

Eccoli qua riassunti. C'è un altro mistero dell'artrite reumatoide, solo in parte chiarito, ed è che il rischio cardiovascolare è **10 volte maggiore del normale**... a parità di tutte le altre condizioni, chi ha l'artrite reumatoide ha 10 volte più probabilità di un altro di fare un infarto.

Probabilmente è il **mix dello stato flogistico cronico, delle vasculiti e così via**.

[SLIDE 69]

Come si fa a fare diagnosi?

Naturalmente quando voi avete un quadro clinico come quello che vi ho descritto le altre volte, è facile.

Purtroppo questi criteri diagnostici sono **molto utili in una fase iniziale della malattia**... quando la malattia è conclamata non c'è nessun problema diagnostico, ma quando è nella fase iniziale ci sono dei problemi, perché dobbiamo prendere delle decisioni

terapeutiche... ho detto prima di quell'epidemia virale... che cosa caratterizzava quei pazienti? (n.d.r.: adesso il professore legge e commenta la slide che illustra i vecchi criteri, superati, di classificazione dell'artrite reumatoide)

• La **rigidità mattutina** è una delle caratteristiche principali dell'artrite reumatoide: il paziente vi dirà "Io fino alle 11 non riesco a chiudere le mani".

• La presenza di **tumefazione o di liquido** in una delle articolazioni è quindi un **infiltrato sinoviale**.

• Devono essere coinvolte le **articolazioni periferiche**, nel senso che è molto più probabile che quello con l'artrite reumatoide se viene interessato, le **metacarpofalangee** le **interfalangee prossimali**... attenzione che le **interfalangee distali non vengono MAI INTERESSATE**.

Anche il **polso**... mentre se una parte col ginocchio è possibile ancora che sia artrite reumatoide ma un po' più improbabile.

• La presenza di **noduli reumatoidi**, però questo è sbagliato perché i noduli sono una manifestazione **molto tardiva**.

• La presenza di **fattore reumatoide**

• La presenza di **erosioni**.

Vi dico subito che questi criteri **sono stati superati**, però riassumevano le caratteristiche fondamentali della malattia: l'impegno periferico, la simmetria, la rigidità mattutina, le erosioni ossee, la presenza di una sierologia positiva erano le caratteristiche che abbiamo studiato insieme per l'artrite reumatoide.

Ma ponete l'attenzione su uno dei criteri che **già allora (nel 1987) era chiaro**: "Criteria 1 through 4 must have been present for at least 6 weeks".... cioè i primi 4 dovevano essere presenti per 6 settimane... perché?

Perché quei pazienti di cui vi parlavo prima di quell'epidemia - e non sono ancora rarissimi, ma allora c'era stato un periodo che erano frequentissimi - avevano questi sintomi qua **ma duravano 2-3 settimane**, per cui chiaramente già allora si diceva "aspetta comunque 6 settimane, perché potrebbe essere qualcos'altro".

E come ho detto aspettare 6 settimane non è un problema irrilevante: molte volte il farmaco di primo impiego nell'artrite reumatoide è il **Metotrexate** e il Metotrexate **impiega 2 mesi a funzionare**, per cui se il paziente dopo un mesetto viene e dice "Sto bene", tu potresti arrivare all'idea che sia stato il tuo metotrexate, e credendo di aver trovato la soluzione continui così per un altro anno... poi magari il paziente non aveva assolutamente nulla.

Questi criteri come vedete sono sempre stati accettati per molti anni **ma erano chiaramente inadeguati** per le forme iniziali di artrite... ovviamente mette dentro il **nodulo reumatoide, le erosioni, la presenza del fattore reumatoide**... sono tutte cose che **nell'artrite reumatoide dei primi 6 mesi NON SI VEDONO ASSOLUTAMENTE**.

Abbiamo altri disturbi: la rigidità, potremmo avere la tumefazione di qualche articolazione, potremmo avere VES e PCR un pochino mosse, **ma non tutte le altre!**

Perché ad un certo punto c'è diventato importante dire "Se noi per fare diagnosi dobbiamo aspettare così tanto tempo va a finire che **facciamo diagnosi troppo tardi**"?

Perché ad un certo punto c'è stato l'avvento dei farmaci che, se impiegati precocemente, possono prevenire quei guai articolari che si verificano nel primo anno di terapia... quello che i pazienti più sfortunati troveranno le gravi deformità articolari.

Quindi si è detto "Dobbiamo fare diagnosi il prima possibile" perché per avere questi criteri (n.d.r.: si riferisce sempre a quelli del 1987) dobbiamo aspettare **1 anno e non 6 settimane**, per averne 4 di questi.

Insomma i criteri sono stati cambiati proprio per l'esigenza di **poter intervenire prima**... di avere criteri attendibili che ci consentono di non sbagliare ma allo stesso tempo di individuare la malattia prima di iniziare la terapia.

[SLIDE 70]

Ecco i **nuovi criteri del 2010**.

Sono stati cambiati proprio a questo scopo qua... poi vi dirò cosa vi dovete ricordare, perché non pretendo assolutamente che uno mi snoccoli tutti i criteri.

Intanto si dà un **punteggio** e ci dice il **joint involvement**:

• Ginocchio: **punteggio 0** perché è **poco probabile che sia artrite reumatoide**... non impossibile, ma poco probabile.

• Molte articolazioni (vi ricordo che l'artrite reumatoide si chiama anche **poliartrite**... una volta addirittura si chiamava **poliartrite cronica primaria**): **punteggio 1**... quindi anche se sono grandi ma sono più di 1, ti do 1.

• 3 piccole articolazioni: **punteggio 2**.

• Da 4 a 10: **punteggio 3**.

• Più di 10: **punteggio 5**.

Notate che **per fare diagnosi sono necessari 6 punti**.... quindi se arriva un paziente con **tutte le metacarpofalangee interessate** e magari **anche il polso**, in qualche maniera **già avete fatto 5**.

• **Positività per gli anticorpi**: se è bassa **2 punti**, se è alta **3 punti**.

• **PCR e VES alte**: **1 punto**.

Ergo se voi avete un paziente che viene **con le mani rigide**, vi accorgete che ha un **interessamento di tutte le metacarpo-falangee** e un pò di pus... $5+5 = 10$... trovate anche la PCR un po' mossa e **fate diagnosi**.

” E ovviamente anche qua la **durata**... anche qua vi danno 1 punto perché in qualche misura se aveste quelle poliartriti là e la VES elevata, voi avreste **5 punti**, allora in quel caso lì si dice "Aspetta almeno 6 settimane" e **se rimane è un punto in più** e fate diagnosi.

Nessun criterio è dogmatico: non dovete mai prenderlo come "o è così o nulla"... va sempre preso con il giudizio clinico, che è indispensabile perché ci sono mille variabili che rendono complessa l'interpretazione.

Vi ricordo anche che molti di quei criteri diagnostici hanno anche un **valore medico-legale**: noi viviamo in un paese dove per il momento siamo riusciti a contenere gli avvocati al di fuori degli ospedali... ma in molti paesi gli avvocati sono stabilmente negli ospedali, quindi il non stabilire criteri rigorosi è legato poi spesso ai problemi dell'avvocato più che del medico, perché tu medico, se sei un medico americano con molti avvocati, più avvocati ci sono e più gli avvocati guadagnano e tu medico diventi (*ndr. parola incomprensibile*) ... e ovviamente quel medico si sentirà molto più vincolato ai suoi doveri legali che non al suo percepire... perché l'avvocato gli dirà: "*Tu hai dato il Metotrexate a questo paziente, il quale poi ha sviluppato un linfoma... io ti denuncio perché non c'erano tutti i criteri per dare il metotrexate*"... che poi il metotrexate sia stato o meno la causa del linfoma **non gliene importa nulla**... questo è il sistema basato sull'avvocato...

l'avvocato va semplicemente a dire "*Non me ne frega nulla, tu hai dato il metotrexate senza indicazione, gli è venuto il linfoma... tu mi dici che non è legato al metotrexate... io penso invece di sì...*" cioè l'avvocato siccome sa che il metotrexate è associato ad un maggior rischio di linfoma ti denuncia, si intasca 100.000 dollari, di cui 50.000 vanno al paziente.

[SLIDE 71]

Adesso vi accenno a delle varianti molto rare di artrite reumatoide.

Una è la **sindrome di Felty**: è una forma di artrite reumatoide assolutamente sovrapponibile all'artrite reumatoide, che però in più ha la **splenomegalia** e la **neutropenia** con **infezioni ricorrenti**, perché dà una sorta di ipersplenismo funzionale.

[SLIDE 72]

Poi per il resto è molto simile all'artrite reumatoide però come vedete possono esserci anche manifestazioni di tipo **Sjögren**, **linfadenopatia**, ecc. quindi voi memorizzare solo che la Felty è una variante dell'artrite reumatoide con associato **ipersplenismo** e **neutropenia**.

[SLIDE 73]

Anche questa, la **sindrome LGL (Large Granular Lymphocyte)** è un'altra variante dell'artrite reumatoide... assomiglia molto alla Felty ma **non c'è la neutropenia**.

Magari vi prego solo di **memorizzare vagamente l'esistenza**, associandola al fatto che ci sono **più linfonodi ingrossati e non c'è la neutropenia**.

[SLIDE 74]

Poi un'altra cosa che vedremo a suo tempo con le autoinfiammatorie, è il **morbo di Still dell'adulto**... io ve lo accenno soltanto adesso, perché se ho tempo farò una lezione sulle malattie autoinfiammatorie, che sono una serie di malattie che stanno diventando sempre più di moda perché prima probabilmente non le avevamo mai identificate come tali... sono dei processi in cui una serie di cascate infiammatorie spontanee rigaudenti tutta una serie di passaggi down-stream rispetto al recettore sono **attivate inappropriatamente**.

Sono **malattie ereditarie** in cui c'è questa propensione del sistema infiammatorio ad auto-attivarsi... il paziente improvvisamente ha **febbre, dolori articolari, manifestazioni cliniche pesantissime tutte legate al processo autoinfiammatorio**.

Le più famose sono **2**:

• **Morbo di Still**, che è un'artrite del bambino

• **La febbre mediterranea**

Nello Still il bambino ha una **vera e propria artrite molto grave** ma non avrà mai la sierologia positiva, perché la base è un'altra, cioè un'attivazione attraverso il sistema dell'IL-1 del sistema infiammatorio.

In qualche caso la malattia si estende dal bambino fino all'adulto dando un quadro di artrite che è molto simile all'artrite reumatoide però (*??? frase detta sottovoce, comunque dice che riprenderà tutto nel dettaglio nella lezione sulle malattie autoinfiammatorie*).

[slide 81-83]

Ho detto che avrei fatto sempre **qualche accenno di terapia** non tanto per... ma solo per sapere quali farmaci si usano:

Quando uno ha l'artrite reumatoide, se voi aveste fatto vedere questa piramide terapeutica 15 anni fa, vi avrebbero detto: "Come prima cosa dai un **antinfiammatorio** e poi il **cortisone**".

Oggi il farmaco ancora è il **metotrexate**, per cui il primo farmaco che voi userete sarà il metotrexate o altri DMARDS.

Il guaio è se uno non tollera il metotrexate... gli altri sono il **leflunomide**, che agisce in maniera molto simile al metotrexate... è sempre un anti-purinico (*un anti-pirimidinico nel caso del leflunomide*) che quindi **impedisce la formazione del DNA** e la **sulfasalazina** anche usata in combinazione.

Si dice in generale di **aggiungere una piccola dose di cortisone** perché prima che agiscano i farmaci possono impiegare molte settimane... allora intanto dai un po' di sollievo al paziente aggiungendo i glucocorticoidi.

Questa è la fase di terapia che noi dobbiamo (*ndr verbo non comprensibile*) per ch  poi per passare alla fase 2, se il paziente non risponde, noi **passeremo al biologico**, perch  per legge i biologici costano al momento molto cari (circa 1.000 euro al mese) quindi chiaramente c'  l'invito a non partire direttamente col biologico... quando faremo il biologico faremo tutto lo screening per la tubercolosi... in particolare usiamo gli **anti-TNF**, poi ci sono tantissimi altri biologici e se poi il biologico non funzioner  le cose si fanno un po' pi  complicate ma **non entro nel dettaglio**.

Comunque ricordate che nell'artrite reumatoide il primo impiego   il **metotrexate** o farmaci simili come il **leflunomide** o la **sulfasalazina** se poi non funzionano, **faremo il biologico**.

Purtroppo malgrado noi abbiamo circa 1.000 pazienti in biologico, questi 1.000 pazienti in biologico rappresentano solo **il 5% di tutti i pazienti con artrite reumatoide**.

Di questi 1.000 in biologico, purtroppo c'  un **30% che fallisce questo stadio qua...** e dopo il primo biologico non risponde pi ... ne tenteremo un altro e un altro e un altro ancora ma spessissimo non servono a nulla...

Per cui l'unica terapia che li fa stare un pochino bene   il **cortisone**, con risultati purtroppo drammatici.

Quindi pur avendofatto moltissimi progressi, non   che abbiamo risolto il problema dell'artrite reumatoide, che continua ad avere un forte impatto sociale.

E' una **malattia molto comune**...

Naturalmente qui dentro potrebbe esserci un altro farmaco... vedete che il paziente aveva tanti noduli, il polmone reumatoide, la pericardite, e magari invece tutto sommato le articolazioni non stavano tanto male... se il 90% dei danni dell'artrite reumatoide sono dati dall'immunit  cellulo-mediata, c'  un 10% che   umorale... c'  qualche paziente invece che   **pi  spostato sull'umorale**, e allora li agiremo con altri farmaci... farmaci **ancora biologici, gli anti-CD20**, che sono farmaci usati nella **leucemia di tipo B** perch  distruggono i linfociti B.

Domanda di una studentessa: "I cortisonici ... sistemici?"

Risposta del professore: "Qualche volta noi nei pazienti pi  gravi **usiamo anche i topici**, ma il criterio generale di usare il topico   quando tu hai **una o due articolazioni interessate**... in questo caso diventa pi  conveniente usare il farmaco localmente piuttosto che per via sistemica.

Ma se tu hai 5-6 articolazioni, fare 5-6 infiltrazioni equivale a dare una dose di cortisone quasi superiore a quella che daresti per via sistemica".

Domanda di una studentessa: "Lo screening per la tubercolosi si fa solo prima del biologico?"

Risposta del professore: "Certo. Quello del biologico   tassativo, perch  dopo tutti quegli episodi il paziente deve fare tutte le procedure.

Domanda di un altro studente: "Ma i FANS?"

Risposta del professore: "I FANS vengono usati sia come **antidolorifici** sia come **antinfiammatori**... c'  un corso elettivo sui **coxib** (*ndr. FANS inibitori selettivi di COX-2*) che vi invito a seguire perch    molto interessante ed anche molto caldo come argomento.

Hanno una attivit  antinfiammatoria **non particolarmente sufficiente per controllare la malattia** perch  vengono talora associati per controllare i sintomi e ridurre un po' l'infiammazione.

Purtroppo i FANS sono farmaci **estremamente usati** - in casa vostra avrete sicuramente un antinfiammatorio pronto per l'uso - ma il loro uso cronico   gravato da una serie di problemi.

Sapere che tra le malattie iatrogene, quelle da FANS mortali sono **al primo posto**... quindi   evidente che se hai intenzione di usarlo cronicamente gli dai la gastroprotezione, ecc.

Domande di uno studente: "I sali d'oro non si usano pi ?"

Risposta del professore: "I sali d'oro sono stati sostanzialmente abbandonati per la loro **tossicit **, come la penicillamina.

Domande di uno studente: "Invece le immunoglobuline non si usano pi ?"

Risposta del professore: "Le immunoglobuline sono un **salvataggio in extremis** di tutte le malattie autoimmuni, perch  sfruttano l'effetto ??, cio  quando voi avete un antigene, questo tende ad essere attaccato dall'anticorpo, perch  compete sempre in qualche maniera con qualsiasi immunoglobulina... qualsiasi immunoglobulina tende ad adsorbirsi su qualcosa che   danneggiato o estraneo... allora se uno ha una malattia autoimmune violentissima dobbiamo dare un vantaggio immunitario: gli diamo le immunoglobuline e queste arrivano in quantit  tali che in qualche modo vanno a dissociare l'anticorpo specifico (ovviamente adsorbono l'antigene ma non attivano il complemento) e quindi momentaneamente ??? (*ndr. scusate ma veramente non si sente nulla*).

Domanda di uno studente: "Quelli che hanno tante manifestazioni diciamo da autoimmunit  umorale fare l'immunoplasmaferesi porta qualche vantaggio?"

Risposta del professore: " (*ndr. da qui in poi non si sente praticamente nulla*).

Lezione di Reumatologia del 4/12/2013 (1)

Prof. Domenico Biasi/ Davide Gatti

Sbobbinate: Flora Fiducia

Revisore: Valentina Siviero

Professor Domenico Biasi

FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

Sappiamo che i farmaci immunosoppressori sono farmaci che si usano maggiormente nelle malattie reumatiche, nelle malattie reumatiche autoimmuni e nelle malattie immunoflogistiche.

Come agiscono questi farmaci? La maggior parte di loro agisce nella fase induttiva della risposta immunologica riducendo la proliferazione dei linfociti. Bisogna tener presente che i farmaci che si danno cercano di sopprimere la risposta immune in maniera abbastanza artigianale, cioè si danno dei farmaci che vanno a colpire cellule in rapida proliferazione. Si parla di preparati chimici e non di farmaci biotecnologici, quindi parliamo di sostanze chimiche che vanno a ridurre la risposta immunologica in maniera abbastanza presuntiva, artigianale. Non abbiamo esattamente idea dell'entità dell'immunosoppressione che causano per cui bisogna stare molto attenti, è un cammino molto accidentato, molto insidioso.

CICLOFOSFAMIDE

Il più importante preparato, la prima terapia, quella usata un po' meno e riservata alle situazioni un po' particolari tipo nelle nefriti lupiche e nelle vasculiti, è la ciclofosfamide. La ciclofosfamide è un agente alchilante, cioè un farmaco in grado di indurre l'alchilazione del DNA a livello dell'azoto 7 della guanina con conseguente alterazione del codice genetico, rottura dell'anello imidazolico della guanina, rottura delle eliche del DNA. Quindi inibisce la proliferazione cellulare e causa la morte dei linfociti. E' un farmaco molto importante, che riserviamo alle situazioni in cui abbiamo una patologia che di solito non è trattabile in altro modo come l'interstiziopatia in corso di sclerodermia, per manifestazioni particolari in corso di connettiviti o di artrite reumatoide.

La dose di somministrazione (questo è un discorso prematuro per voi) è di 0,5-1 g /m²/ mese. Si può usare anche per bocca, ma di solito si preferisce la via endovenosa, in quanto apparirebbe vantaggiosa perché se ne da di meno (se si da 1 mg pro kg al giorno sono circa 50mg al giorno, di solito se ne danno 100mg, in un mese sono 3 g per bocca, se lo facciamo endovena di solito non superiamo mai i 2000mg).

E' importante la protezione vescicale, in quanto il contatto del farmaco con l'urotelio di rivestimento della vescica può provocare delle neoplasie vescicali. La protezione vescicale si fa con abbondante idratazione quando si usa la via orale, quando si fa endovena si fa invece un'idratazione importante durante la somministrazione del farmaco e poi si usa il Mesna che è un preparato che va dato subito prima dell'infusione e subito dopo l'infusione per proteggere la vescica dal contatto con il farmaco.

Tutti questi farmaci, è una regola generale, vanno a colpire le cellule in rapida moltiplicazione, quindi le cellule del sangue in modo particolare, bisogna quindi stare attenti soprattutto ai globuli bianchi, vanno controllati ogni 4-6 settimane se si fa la somministrazione orale e ogni 10-14 giorni dopo l'infusione. L'esame delle urine, anche questo per valutare la comparsa di segni di danno della vescica e una citologia urinaria nel caso in cui compaia ematuria di origine ignota (naturalmente se il paziente ha una colica renale data da un calcolo non si va a pensare a un tumore vescicale legato alla terapia con ciclofosfamide), se non vi sono altri aspetti anamnestici particolari o chimici bisogna indagare sulla vescica per essere certi non sia stata indotta una neoplasia. La neoplasia vescicale si ha tardivamente, non si ha dalle prime somministrazioni.

Per quanto riguarda il trattamento della nefrite lupica, in modo particolare, che è una delle situazioni in cui è sempre stato sempre usato il farmaco, secondo lo schema del National Health inglese (*NIH-national institutes of health, ndr*) il dosaggio è di 0,5-1 g /m²/al mese per sei mesi e poi un'infusione trimestrale di mantenimento. Invece l'Euro Lupus Nephritis trial, propone un nuovo schema con 500 mg ogni due settimane per tre mesi e sembra che si possano ottenere delle remissioni di malattia abbastanza soddisfacenti anche usando dosaggi inferiori.

Schema d'infusione per capire come ci si comporta:

- Fisiologica 100 cc + antiemetico
- Fisiologica 250 cc + Mesna
- Ciclofosfamide
- Fisiologica 500 cc
- Fisiologica 250 cc + Mesna

Va fatto prima un antiemetico perché è un farmaco che può dare nausea e vomito, poi si fa il Mesna, quel farmaco che protegge la vescica, se si da 1 g di ciclofosfamide dividerò il Mesna in due, metà del dosaggio rispetto a quello della ciclofosfamide prima della ciclofosfamide, e poi alla fine con in mezzo un'idratazione di 500 cc. Il concetto che deve passare è che il farmaco deve essere somministrato sempre con una protezione vescicale e con un'abbondante idratazione.

Quali sono gli organi che possono risentire di questa terapia? A livello del midollo, può comparire anemia, leucopenia, piastrinopenia dato che vengono colpite le cellule che si stanno rapidamente moltiplicando, a livello della vescica ricordiamo il rischio di cistite emorragica, di neoplasia vescicale, di fibrosi della vescica. A livello del tubo digerente abbiamo più sintomi immediati tipo nausea, vomito, mal di pancia. Invece è importante a livello delle gonadi il rischio di amenorrea per la donna e di azoospermia nei maschi. Quindi esistono dei comportamenti codificati da seguire con questi pazienti, che molte volte sono giovani, per mantenere la fertilità nei maschi e nelle femmine. Ci sono una serie di procedure per proteggere le gonadi oppure per crioconservare gli ovuli e gli spermatozoi e per fare in modo che, se un paziente desidera fare un figlio uscito dalla terapia, lo possa fare.

Frequenza di amenorrea permanente in rapporto all'età della paziente e alla dose: se la paziente è giovane, resiste di più alla terapia, cioè una volta terminata la terapia può tornare anche spontaneamente ad essere fertile; se invece la paziente ha più di trent'anni, il rischio di infertilità chiaramente aumenta di più ed è più alto per dosi più alte di farmaco (importante sia dal punto di vista medico-legale sia per il paziente).

Altri aspetti che bisogna ricordare per questo farmaco: può far cadere i capelli, di solito non lo fa in maniera grandiosa come altri farmaci che si usano in oncologia, ha potere teratogeno e può indurre neoplasia, come tutti gli immunosoppressori può predisporre a infezioni. Importante ridurre la dose in caso d'insufficienza renale e non usare se il paziente è già leucopenico, soprattutto neutropenico perché lo esponiamo a un rischio infettivo molto elevato.

MICOFENOLATO MOFETILE

Altro farmaco che molto usato è il micofenolato mofetile, Cell Cept. E' stato introdotto in terapia molto più di recente rispetto al ciclofosfamide ed è un farmaco che da molte soddisfazioni nel senso che è ben tollerato e si sospende raramente per tossicità, il risultato clinico è molto soddisfacente.

E' un inibitore dell'enzima inosina-monofosfato-deidrogenasi, che interviene nella sintesi de novo delle purine nei linfociti attivati e nei macrofagi ed è un pro-farmaco dell'acido micofenolico. Ha un'efficacia sovrapponibile se non migliore rispetto alla ciclofosfamide come terapia di riduzione della nefrite lupica con una tossicità sicuramente inferiore. Il problema è che è un po' lento, mentre nella ciclofosfamide si ha una risposta abbastanza veloce, questa è una risposta che compare nell'arco di tre-quattro mesi. Quindi chiaramente dipende un po' dalla situazione, comunque dove è possibile usarlo in alternativa alla ciclofosfamide chiaramente conviene impiegarlo. Si può usare anche nelle miositi, nelle vasculiti e nel lupus, è un farmaco veramente maneggevole, da buoni risultati e da meno effetti collaterali. Il dosaggio stabile sono le 4 compresse al giorno da 500 mg, se non sono sufficienti si può andare a 6.

Effetti collaterali, come tutti i farmaci, diarrea, nausea, dolori addominali e aumentata suscettibilità alle infezioni, che per altro sono effetti collaterali veramente rari nella pratica. Poco comuni la tossicità epatica, l'ipertensione arteriosa, rash e comparsa di neoplasie cutanee che è un evento possibile per tutti i farmaci immunosoppressori. Non si sa, come per tutti gli immunosoppressori, se possa aumentare il rischio di malattie linfoproliferative e non vi sono studi sufficienti in letteratura per comprovare o meno questo dubbio.

AZATIOPRINA

L'azatioprina interferisce con la biosintesi delle purine, è un farmaco vecchissimo, ed è il farmaco che è stato più usato nel lupus. Il dosaggio è di 1-3 mg/kg/die, le compresse sono quindi da 50 mg e una persona che pesa 60 kg di solito fa due compresse al giorno. Chiaramente, come molti farmaci, va ridotto di dosaggio se vi è insufficienza renale (riduzione della clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/minuto) e tutti questi farmaci usati come immunosoppressori richiedono il controllo di transaminasi, emocromo citometrico ed eventualmente funzione renale a seconda del farmaco. Gli esami vengono prescritti ogni 30-40 giorni perché il farmaco ovviamente è sempre uguale, è il paziente che non è sempre uguale perché nelle terapie croniche i pazienti invecchiano, fanno altri farmaci, possono avere riduzioni della funzione a livello renale e quindi il farmaco può accumularsi. Può accadere che vi siano malattie intercorrenti anche banali (virosi, influenze, bronchiti) per cui vengano presi farmaci che interferiscono con il metabolismo di questi farmaci (es. Antibiotico o tachipirina con transaminasi che si muovono, tossicità midollare, in questi casi il farmaco va ridotto finché il paziente non si rimette). Se non avviene il monitoraggio della situazione può presentare problemi più gravi. Il problema del controllo non è legato al farmaco, perché il farmaco di suo se non da tossicità nei primi tempi può non darla dopo, è che il paziente non è sempre uguale, quindi, massimo ogni due mesi, vanno fatti gli esami più semplici (emocromo, transaminasi e funzione renale).

Per l'azatioprina non vi sono controindicazioni per la gravidanza, molte donne con lupus sono donne giovani e il problema della terapia in gravidanza si pone. Per l'azatioprina non esistono segnalazioni di teratogenicità in gravidanza, mentre invece è presente negli altri farmaci.

Anemia, leucopenia, piastrinopenia, ipertransaminasemia possono essere gli aspetti da seguire. A volte il paziente presenta nausea e vomito alla prima somministrazione, se appaiono questi sintomi il farmaco non è appropriato per il paziente. E' un effetto collaterale che appare nei primi tempi, infatti si parte con dosi molto basse apposta per rendersi conto se il paziente tollera il farmaco o meno. Se il paziente non tollera il farmaco a dosi basse, bisogna cambiare terapia. Anche con questo farmaco c'è il dubbio dell'aumentata incidenza di neoplasie, tuttavia per i malati reumatici questo è un problema più di letteratura che non reale. Attenzione all'associazione con allopurinolo (una volta chiamato Zyloric, un farmaco antiuricemico molto usato, l'iperuricemia è un problema molto diffuso legato anche allo stile di vita) perché è in grado di aumentare quattro volte l'efficacia dell'azatioprina. Quindi se un paziente è in terapia con allopurinolo, e se prende due compresse al giorno di azatioprina, bisognerà dargliene mezza, cioè 1/4 della sua dose perché c'è già l'allopurinolo che aumenta la biodisponibilità della azatioprina. Bisogna stare attenti perché si raggiunge presto la tossicità.

Esiste un test genetico per la determinazione della deficienza di tiopurina metiltransferasi, un enzima che è deputato alla metabolizzazione del farmaco. Nel caso in cui esista una mutazione genetica, abbastanza frequente, in cui l'enzima funziona meno, il farmaco può diventare tossico in poco tempo. Quindi se si pensa di impostare una terapia a lungo termine con l'azatioprina sarebbe utile dosare questo enzima in modo tale da prevenire un'eventuale tossicità del farmaco, è un esame di laboratorio fattibile.

CICLOSPORINA

Un altro farmaco è la ciclosporina (Neoral), che sopprime la sintesi e il rilascio di IL-2, inibisce l'interazione fra macrofagi e linfociti T. E' un farmaco, così come il micofenolato, che è nato per la malattia da rigetto nei trapianti e poi è stato trasferito all'ambito reumatologico. La ciclosporina è un farmaco che è meno usato adesso rispetto al passato dove era molto usato nell'artrite reumatoide. Ora si è visto che vi sono farmaci più efficaci, può però avere un significato nella psoriasi, nell'artrite psoriasica e può essere usato nel lupus.

Bisogna vedere se il paziente riesce a tollerare il farmaco, al di là dell'indicazione del farmaco per una certa malattia. La ciclosporina, ad esempio, è assolutamente controindicata in situazioni di insufficienza renale perché lei stessa provoca una riduzione del filtrato renale, così come provoca ipertensione arteriosa con lo stesso meccanismo; per cui, se il paziente è già iperteso, non andremo sicuramente a somministrare il farmaco anche se avesse l'indicazione. Per ogni paziente si cercherà di trovare il farmaco che è più indicato in rapporto alla sua situazione di fondo.

Il dosaggio è di 3-5 mg/kg/die, quindi vuol dire che il paziente che pesa 50 kg farà 150 mg al giorno in due somministrazioni, sempre in dosi refratte.

Al primo posto c'è il controllo della pressione arteriosa, perché può dare aumento della pressione, e poi fra gli esami al primo posto la creatinina, perché, se abbiamo problemi con la ciclosporina, di solito abbiamo problemi a livello renale. Quindi controllo della creatinina, esame delle urine, del potassio, delle transaminasi, dell'emocromo. E' molto probabile l'interruzione del farmaco per insufficienza renale e bisogna essere molto attenti perché a volte il paziente passa da un valore di creatinina molto basso a un livello che è ancora nel range, ma in realtà è doppio della creatinina (paziente con 0,6 di creatinemia, il laboratorio considera normale fino a 1,2 ma in realtà il paziente ha dimezzato la sua funzione renale). Quindi bisogna stare molto attenti all'incremento dei valori di creatinemia, non soltanto al valore assoluto.

Non vi sono contrindicazioni in gravidanza, chiaramente bisogna fare attenzione alle interazioni farmacologiche e può dare anche cefalea. A livello del rene può dare riduzione del filtrato glomerulare, fibrosi interstiziale, atrofia tubulare, però se si fanno gli esami ogni 30-40 giorni ci si accorge se la creatinina del paziente sta aumentando, se invece gli esami vengono fatti una volta ogni sei mesi ci troviamo di fronte a un'insufficienza renale e il paziente non si accorge di niente. Vi sono inoltre degli effetti collaterali fastidiosi soprattutto nelle donne come ipertricosi, ipertrofia gengivale (che viene controllata con un antibiotico usato solo per tre giorni che è in grado di far sparire ipertrofia gengivale in corso di terapia con ciclosporina).

METOTRESSATO (metotrexate)

E' il farmaco che ha cambiato la storia dell'artrite reumatoide, rappresenta ancora il gold standard nella terapia per l'artrite reumatoide. Lo si usa anche nelle vasculiti e nel lupus. Tuttavia da quando nel 1987 al congresso di Atene è stato detto di usare il metotrexate, per la sufficiente letteratura sulla possibile efficacia del farmaco e da quando la comunità scientifica internazionale ha autorizzato l'uso del farmaco, è entrato nell'uso comune a basse dosi, perché ad alte dosi cura le neoplasie come la leucemia, invece il metotrexate a basse dosi con dosaggi che vanno da 7,5 a 20-25 mg a settimana è utile nel trattamento delle malattie reumatiche, soprattutto nell'artrite reumatoide.

Blocca la sintesi delle purine attraverso l'inibizione della diidrofollato reduttasi, è un antifolico, svolge un'azione antinfiammatoria legata alla produzione e alla sintesi delle adenosine e riduce la produzione del fattore reumatoide e dell'IL-2 e dell'IL-6. Il metotrexate ha un meccanismo particolare a livello clinico: quando viene somministrato, per avere la reazione vera e propria di immunosoppressione bisogna aspettare un mese, un mese e mezzo (4-6 settimane), oltre al effetto immunosoppressivo quindi sulla sintesi delle purine, ha anche un'azione antinfiammatoria diretta per cui il paziente dopo due settimane inizia a stare meglio per il fatto che è un potente antinfiammatorio, anche se il meccanismo vero e proprio di interferenza con la malattia diventa efficace dopo circa 4-6 settimane.

Il dosaggio (in Germania si inizia con 25 mg alla settimana e se lo stesso dosaggio venisse dato a un paziente italiano non lo tollererebbe, forse perché i tedeschi sono diversi e hanno un fegato diverso), si parte da 7,5 mg e si arriva a 15 mg quando possibile, sopra i 15 mg è difficile andare per vomito, aumento delle transaminasi, disturbi psichici come paranoie e disturbi dell'umore. Se la clearance della creatinina è bassa si riduce la dose del 50% e con grande tenacia bisogna chiedere al medico di famiglia transaminasi ed emocromo.

E' fortemente controindicato in gravidanza, va interrotto almeno 3-4 mesi prima che la gravidanza cominci. Il problema di questi farmaci è che il paziente ha una malattia cronica, una malattia come l'artrite reumatoide che crea dolore, una limitazione funzionale, quindi la gravidanza va sempre programmata e in un momento in cui la malattia è in remissione. Poi bisogna sospendere per tempo il farmaco, avere qualcosa in sostituzione che il paziente riesca a prendere, anche perché non è detto che dopo che si è sospeso il farmaco la malattia non si riaccentui. Bisogna quindi mettere del cortisone o un altro farmaco che sia tollerato in gravidanza come la ciclosporina, anche se molto meno efficace del metotrexate. Se la gravidanza riesce a partire, per lo stato di tolleranza immunitaria che si crea, l'artrite reumatoide migliora, salvo poi riesplodere dopo la gravidanza. Se cerchiamo di spegnere in maniera adeguata la malattia, poi il cortisone da solo riesce a tenere sotto controllo la situazione. Bisogna tener presente che preparandosi si può fare terapia combinata con idrossiclorochina e salazopirina, che sono vecchi farmaci che agiscono meno del metotrexate ma incominciando a preparare il paziente per tempo, in associazione al metotrexate, potrebbero

rimanere anche durante la gravidanza. In realtà anche nel maschio andrebbe interrotto qualche mese prima del concepimento perché c'è sempre il dubbio che possa essere un farmaco teratogeno, quindi anche in pazienti di sesso maschile bisogna consigliare la sospensione del farmaco prima di concepire.

Poi ci sono gli effetti collaterali che possiamo vedere in corso di terapia con metotrexate, la stomatite, sono afte orali che quando compaiono sono molto fastidiose, a volte si arriva addirittura a sospendere la terapia perché il paziente non lo sopporta. Disturbi dispeptici, ovviamente la tossicità epatica è l'aspetto più frequentemente emergente come effetto collaterale che seguiamo con gli esami periodici. Se vediamo che le transaminasi superano due volte il massimo del valore basta sospendere il farmaco per 15 giorni e di solito torna tutto come prima e poi si può riprendere, bisogna valutare se la tossicità è alla prima somministrazione o dopo tanto tempo. I pazienti non sono mai uguali, molte volte vi sono malattie intercorrenti, uso di altri farmaci, per cui si può benissimo, capito cos'è successo, ritornare alla terapia magari riducendola un po'. Può verificarsi un quadro d'ipersensibilità a livello polmonare su base idiosincrasica, una sorta di allergia, perciò in quel caso il paziente non può più assumere questa terapia. Può comparire tossicità midollare e anche qui si può monitorare il farmaco come per il fegato. A livello del sistema nervoso centrale può comparire cefalea o possono comparire vertigini nei giorni in cui si somministra il farmaco e se queste sono persistenti a volte portano alla sospensione del farmaco. A volte da anche degli sbalzi d'umore che sono un po' fastidiosi. Sono i motivi apparentemente meno gravi per quanto riguarda la tossicità del farmaco, ma che molte volte portano alla sospensione perché il paziente non sopporta di avere due giorni in cui è irritabile o di mal umore. Come in tutti gli altri farmaci porta maggiore suscettibilità alle infezioni.

L'acido folico, somministrato due giorni dopo l'assunzione del metotrexate serve a limitare gli effetti collaterali del farmaco (il metotrexate si fa in somministrazione settimanale, o sottomuscolo, o sottocute o per bocca diviso in due giorni).

LEFLUNOMIDE

E' uno dei farmaci entrati più recentemente nella terapia dell'artrite reumatoide. E' un inibitore dell'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi che gioca un ruolo chiave nella sintesi de novo delle pirimidine. Si usa nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica.

Non si fanno più 100 mg/ giorno per tre giorni come indicato dalla casa farmaceutica ma 20 mg al giorno. Il monitoraggio è lo stesso del metotrexate.

E' un farmaco che si accumula, rimane nell'organismo per due anni dopo la sospensione della terapia, quindi nel caso in cui si desideri una gravidanza, nel presunto padre come nella madre, bisogna che il farmaco venga eliminato, quindi esiste un trattamento particolare fatto con il **Questran** che si prende per solo 10 giorni ed è in grado di legare il farmaco ed eliminarlo. Poi la casa farmaceutica stessa provvede al dosaggio del farmaco nel sangue e garantisce al paziente gratuitamente questo controllo e di poter affrontare tranquillamente la gravidanza o il concepimento se si tratta di un maschio.

Gli effetti collaterali come l'ipertransaminasemia e l'ipertensione arteriosa sono i più frequenti. Un effetto collaterale fastidioso e del quale il paziente deve essere sempre avvisato è la possibilità che il farmaco dia diarrea. Il paziente può non pensare che possa essere legata al farmaco, ma può essere una diarrea importante e da ricovero ospedaliero nel senso che il paziente si disidrata. Di solito si consiglia al paziente, se compaiono crisi diarroiche, di sospendere il farmaco ed eventualmente si riprova per vedere se era veramente la causa. Gli effetti collaterali sono quelli degli altri immunosoppressori, bisogna ricordare l'ipertensione arteriosa e consigliare al paziente di seguire i livelli pressori.

IMMUNOGLOBULINE IN VENA AD ALTE DOSI

Da ultimo, non è una terapia immunosoppressiva, ma immunoregolatrice, le immunoglobuline in vena ad alte dosi. Esiste una copiosa letteratura sull'uso delle immunoglobuline, il problema è i molti casi riportati di successo sono certe volte aneddotici. Esiste la dimostrazione della loro efficacia come farmaci immunoregolatori e c'è l'indicazione per la sindrome di Kawasaki, nella dermatomiosite, nella dermatomiosite giovanile, nel lupus in fase attiva, nell'artrite reumatoide in fase attiva, nelle vasculiti. Sono stati usati tante volte e sono molto spesso efficaci, i neurologi li usano nelle neuropatie ad esempio. Sono farmaci particolarmente costosi, la loro preparazione, essendo un emoderivato, è laboriosa però hanno un effetto di down regulation sui linfociti B con mancata evoluzione in plasmacellule. E' una terapia in vena, di solito si fanno cicli con 0,4/kg/die per 5 giorni consecutivi.

Ci sono degli effetti collaterali immediati, abbastanza rapidi: cefalea, febbre, lombalgia, tremore, nausea. Le eruzioni cutanee sono abbastanza rare. Se il paziente è poco idratato possiamo avere insufficienza renale acuta o episodi trombo embolici, ma in genere questi sono legati a condizioni vascolari del paziente, di solito anziano, vasculopatico, già arteriosclerotico e di solito con una condizione di scarsa idratazione. Nel caso in cui siano pazienti con un deficit di immunoglobulina di IgA, in genere queste immunoglobuline sono IgG, possono esserci delle reazioni anafilattiche da anticorpi anti IgA. Può esservi un quadro di meningite asettica, molto improbabile la trasmissione di virus, impossibile quella da prioni perché essendo delle strutture molto resistenti vengono sottoposte a dei trattamenti di purificazione molto efficaci.

Strategie per minimizzare gli eventi avversi da corticosteroidi e immunosoppressori

Per i glucocorticoidi, bisogna ricordare di controllare la glicemia, gli elettroliti, la pressione arteriosa, il tono oculare, l'evidenza d'infezioni e di prevenire l'osteoporosi. Per gli immunosoppressori bisogna ricordare la crisi ematica, le funzioni epatica e renale, la vigilanza sulle infezioni e sulle comparsa di neoplasie che non è poi così frequente.

Epatite B e terapia immunosoppressiva

Un discorso a parte per il virus dell'epatite e la terapia immunosoppressiva. Quando immunosopprimiamo un paziente e questo è portatore di virus B, si può assistere a una moltiplicazione del virus, a un'aumentata replicazione, e quindi teoricamente vi può essere un danno epatico in corso di terapia immunosoppressiva. Altro aspetto interessante anche quando il paziente non ha dei segni di attività derivante dalla replicazione virale, nel momento in cui viene sospesa la terapia di immunoricostruzione, cioè le difese dell'ospite ricominciano a funzionare, le difese del paziente potrebbero aggredire il virus che si è replicato dando un quadro di importante compromissione epatica. Quindi quando si mette un paziente con HBV in terapia immunosoppressiva, di solito si concorda la terapia con gli infettivologi.

Professor Davide Gatti

CORTISONICI

La molecola del cortisone è stata isolata per la prima volta nel 1936 dai bovini, e poi è stata sintetizzata qualche anno dopo ed è stata utilizzata per la prima volta in pazienti con l'artrite reumatoide nel 1948. Queste tre cose hanno fatto sì che quelli che avevano sviluppato a quei tempi quei farmaci prendessero il premio Nobel nel 1950. Questo perché il cortisone è un farmaco che ha modificato gran parte della gestione di molte malattie che prima venivano considerate incurabili. Se andiamo a vedere quanti specialisti utilizzano il cortisone, ci accorgiamo che in realtà ne rimangono fuori pochi: pneumologo, dermatologo, reumatologo, allergologo, neurologo, gastroenterologo, oncologo, cardiologo vascolare, traumatologo.

Vediamo come, paradossalmente, dovrebbe parlarvi del cortisone non certo il reumatologo ma il pneumologo che apparentemente lo prescrive più frequentemente. Questo non è del tutto vero, perché se andiamo a vedere quali sono i pazienti che mantengono la terapia steroidea, che vengono inseriti dal pneumologo e dal reumatologo, ci accorgiamo come nel caso del reumatologo, in realtà, sia molto più frequente avere pazienti che il cortisone purtroppo devono prenderlo per molti anni, purtroppo per gli effetti collaterali o per fortuna per gli effetti benefici. Sempre perché vi sono tantissime malattie che prima del cortisone erano assolutamente incurabili.

Gli effetti clinici del cortisone sono tantissimi, hanno effetto immunosoppressorio, antinfiammatorio, antiallergico, antidolorifico, agisce anche a livello dei vasi. E' nato come antinfiammatorio e il primo utilizzo è stato con l'artrite reumatoide. A fronte di questo lato buono della forza, c'è un lato oscuro derivato da tutti gli effetti negativi, che abbiamo in tutti i farmaci: tanto più il farmaco è buono tanto più è potenzialmente cattivo. Un farmaco che potenzialmente non è cattivo, verosimilmente fa molto poco. E quindi questo non si toglie neanche al cortisone, che è molto vantaggioso ma anche estremamente pericoloso.

Uno degli aspetti fondamentali del cortisone è che quando si dà la stessa dose di cortisone ad un gruppo di pazienti che hanno la stessa malattia, ci si trova di fronte a delle cose strane: non tutti rispondono nella stessa maniera, e non tutti hanno gli stessi effetti collaterali. Questo ha fatto sì che si iniziasse a studiare il cortisone andando ad identificare se esisteva qualche meccanismo che potesse giustificare perché, a fronte della stessa dose, c'era chi rispondeva clinicamente bene e non aveva nessun effetto collaterale e il chi rispondeva malissimo e aveva tutti gli effetti collaterali del mondo. E' chiaro che c'era qualcosa, e quindi ci si è messi a cercare di capire il perché e questo è stato il sistema fondamentale per arrivare a capire perché il cortisone funziona e perché vi sono i vari effetti positivi del cortisone e i vari effetti negativi.

La variabilità della risposta clinica agli effetti positivi e negativi dipende dal fatto che il cortisone ha una serie diversa di sistemi di regolazione:

- risposta regolatoria dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene,
- i cortisonici hanno azione diretta tramite il genoma delle cellule,
- il cortisone può funzionare anche non passando dal gene, quindi non avere effetti genomici ma effetti non genomici,
- il cortisone ha una serie di sistemi di attivazione e disattivazione periferica che possono far sì che aumentino i livelli o si abbassino i livelli della forma attiva.

Qual è il sistema con cui l'organismo controlla il cortisolo? Il cortisolo viene controllato dall'ACTH e a sua volta dall'ipotalamo. Ipotalamo e ipofisi vengono controllati dal surrene. Quando si dà un cortisonico, l'organismo legge che si ha più cortisolo e quindi andrà a contro regolare la produzione endogena. Quindi, la produzione esogena riduce progressivamente la produzione endogena del cortisolo. Però in questo sistema di controllo vari fattori possono intervenire: fattori sicuramente legati alla persona, ma anche potenzialmente legati all'infiammazione. L'infiammazione può modificare la risposta dell'ipotalamo e dell'ipofisi all'effetto inibente del cortisolo. Questo è il primo sistema, ma non è certo il più importante.

E' invece molto più interessante andare a vedere come funziona realmente il cortisone. Noi sappiamo che il cortisone agisce in maniera ormonale, gran parte degli effetti del cortisone sono ormonali e quindi si lega a dei recettori steroidei disposti all'interno del citoplasma, questi sono inibiti da alcune proteine citoplasmatiche che bloccano il recettore. Quando arriva il glucocorticoide, passa la membrana cellulare, si lega al recettore per il glucocorticoide, lo attiva, il complesso recettore-cortisone si sposta a livello del nucleo della cellula dove attiva una risposta di tipo genomico. Qualsiasi attività del cortisone si verifica in questa maniera. Questo è corretto fino a un certo punto perché se si dovesse spiegare questo meccanismo si direbbe che il cortisone arriva, attiva il recettore, va all'interno del nucleo, e all'interno del nucleo attiva dei geni che produrranno dell'mRNA che attiverà la sintesi proteica producendo delle proteine e degli enzimi che poi avranno un effetto finale. Questo è vero in parte perché gli effetti dei

glucocorticoidi a livello dei geni nel nucleo non sono solo di stimolazione, ma anche d'inibizione. Quindi la stessa identica cosa funziona anche al contrario, il cortisone attiva il recettore, il complesso entra a livello del nucleo e va a bloccare l'attività di geni che normalmente producono un certo tipo di sostanze, quindi ad esempio che producono la ciclossigenasi II, quella che poi è la cascata infiammatoria.

Se fosse così sarebbe tutto molto semplice, ma in realtà è un po' più complicato. Se si va a vedere come è fatto il recettore del cortisone ci si accorge che c'è una parte che lega il DNA, una parte che lega il cortisone o cortisolo, una parte che lega dei co-recettori. Il problema è che ne esistono due isoforme di recettore:

- una **forma α** , che è quella attiva,
- una **forma β** , che è quella inattiva.

E' chiaro che se qualcuno ha per qualsiasi motivo un eccesso di forme α sarà molto sensibile al cortisone, se avrà un eccesso di forme β sarà decisamente poco sensibile al cortisone. E questo lo si è visto andando a vedere un lavoro fatto da pneumologi su pazienti che avevano l'asma ma che rispondevano bene al cortisone e pazienti che avevano l'asma ma che non rispondevano al cortisone. Quelli che non rispondevano bene al cortisone avevano una maggior percentuale di recettori di tipo β inattivo. Quindi dando il cortisone questo non funzionava perché non si aveva un sistema adeguato in grado di farlo funzionare. Questo spiegherebbe perché c'è chi risponde e chi ha solo gli effetti collaterali.

La cosa è ulteriormente complicata dal fatto che di recettore α cioè quello attivo, non ce n'è uno solo ma ce ne sono tanti diversi e sono diversi non tanto nella parte che lega l'ormone ovviamente, ma nella parte che lega i co-recettori e alcuni di questi sono molto più rapidi ad andare all'interno del nucleo e quindi ad attivare la cascata del cortisone. E quindi è chiaro che anche questo diventa una possibile spiegazione di una variabile non tra soggetti che hanno tanti recettori inattivi o tanti recettori attivi, ma tra soggetti che hanno lo stesso numero di recettori attivi però qualcuno ne avrà qualcuno che lavora di più e più in fretta e qualcuno che ne avrà qualcuno che lavora di meno e meno in fretta. Quindi anche questo diventa un altro motivo per spiegare perché può esserci una risposta variabile diversa. Però purtroppo, in questo esperimento in cui viene dato TNF, che è una sostanza che è sempre presente nell'infiammazione, ma man mano che si aumentavano i livelli di TNF aumentava la concentrazione di recettori β mentre gli α rimanevano uguali. Quindi non c'è solo una variabilità legata al soggetto, ma anche una **variabilità legata alla patologia** che di per sé può intervenire nel soggetto modificando la risposta al cortisone. In questo caso il TNF probabilmente è in grado di ridurre la sensibilità al cortisone esogeno, ma anche al cortisolo endogeno che ogni giorno il surrene produce.

Se ci sono citochine infiammatorie, possono andare ad interferire favorendo la prevalenza dei recettori inattivi rispetto a quelli attivi ma purtroppo queste citochine infiammatorie sono anche in grado di andare a bloccare l'attività dei co-recettori, e quindi sono in grado di rallentare l'attività del cortisolo andando ad agire o sul recettore di per sé o anche sui fattori che favoriscono il trasferimento del complesso recettore-cortisolo a livello del nucleo. E questo viene fatto sempre tramite citochine infiammatorie e ancora una volta una variabilità non legata all'individuo ma legata alla malattia che l'individuo può avere.

Se tutti gli effetti del cortisolo e del cortisone fossero genomici, avremmo qualche problema perché tutti gli effetti genomici non possono essere molto rapidi, perché non si può pensare di fare un'iniezione di cortisone e risolvere nel giro di due ore un episodio acuto, perché l'effetto genomico ha bisogno di tempo, deve arrivare al recettore, deve attivare il recettore, deve entrare nel nucleo, deve attivare il nucleo, deve disattivare il nucleo, deve produrre mRNA o deve smettere di produrlo, deve riuscire a produrre una quantità di prodotto finale in grado di modificare qualcosa che è successo. E' impossibile che sia così veloce. Quindi se il cortisone funziona velocemente è perché c'è anche un meccanismo d'azione completamente diverso. Quindi l'azione genomica è sicuramente tipica del sistema ormonale, senza dubbio, è per definizione, il recettore per gli steroidi è l'esempio più tipico del meccanismo d'azione degli ormoni, però esiste anche una forma non genomica che probabilmente è alla base di molti effetti collaterali ma anche di molti effetti positivi, in parte anche di quelli antinfiammatori.

Questo si verifica tramite dei meccanismi diversi. Un meccanismo è sempre mediato dal recettore dei glucocorticoidi che è in grado di andare ad agire di per sé senza entrare nel nucleo su altri fattori pro-infiammatori che sono presenti all'interno del citoplasma come calcio e altre sostanze. E' in grado di interferire su queste sostanze e blocca il passaggio e quindi avremmo un'attività antinfiammatoria diretta, non ho bisogno di produrre altre sostanze, ho un effetto inibitorio diretto. Più recentemente, in questi ultimi anni, si è dimostrato che il cortisolo ha un recettore di membrana, un recettore completamente diverso a cui il glucocorticoide si lega ed è in grado di scatenare la risposta citoplasmatica che va ad agire sugli stessi fattori pro-infiammatori trascrizionali. Quindi in questa maniera abbiamo un effetto non genomico molto più rapido che può essere quello che noi sfruttiamo la maggioranza delle volte in cui il cortisolo lo utilizziamo come ormone dello stress o per gestire una situazione di stress. Questo sistema, dei recettori di membrana, può essere a sua volta modificato dalla presenza di determinate situazioni di malattia.

La proteina C reattiva che è un indice d'infiammazione, in pazienti con l'artrite reumatoide, se si va a vedere, mano a mano che aumenta la proteina C reattiva, aumentano anche i recettori di membrana e in questa maniera l'organismo cerca di mettere più recettori per fare in modo di essere più sensibile all'azione del cortisolo e quindi anche del cortisone per sfruttare l'effetto antinfiammatorio. Quindi in questo caso questa contro regolazione non è svantaggiosa ma è addirittura vantaggiosa per il soggetto che ha la malattia. Purtroppo il più delle volte non è sufficiente e bisogna ricorrere a dosi più alte di cortisone o ai farmaci visti precedentemente con il professor Biasi.

Per ultimo c'è la situazione più complessa ma sicuramente più interessante. Una volta che il cortisone ha esplicato tutti i suoi effetti a livello centrale o sulla cellula può avere anche altri effetti? Può essere trasformato in qualcosa di diverso? Sappiamo che esiste una forma di cortisone attivo, **il cortisolo**, e una forma non attiva che è **il cortisone**. Il passaggio tra questi due forme è un passaggio continuo perché c'è un enzima che trasforma il cortisolo in cortisone, l'**11 β HSD-2** (11 β idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2), che è importante perché se ho una cellula nella quale devo far funzionare i mineralcorticoidi, che non c'entrano niente con i glucocorticoidi, il mio recettore non deve avere in mezzo tanto cortisolo, perché se è presente tanto cortisolo si lega al recettore e il mineralcorticoide trova il recettore occupato e non lavora più. Quindi bisogna riuscire a ottenere che in queste cellule (linfonodi, polmoni, ma soprattutto nei vasi, nel rene e in tutte quelle strutture in cui servono tanti mineralcorticoidi), ci sia tanto di questo

enzima perché bisogna trasformare il cortisone in un cortisolo che non da fastidio, inattivo, in modo che il mineralcorticoide possa lavorare. Ovviamente esiste anche l'**11 β HSD-1**, che è esattamente l'enzima opposto, quello che trasforma il cortisone in cortisolo e qui serve in quei tessuti in cui si vuole avere localmente concentrazione di cortisolo così alto che per avercele a livello sistemico si avrebbero degli effetti collaterali mostruosi. Allora l'organismo che è organizzato perfettamente fa in modo che se si vuole avere una grandissima quantità di cortisolo su questa cellula non devo intossicare tutto l'organismo per averlo. Basta che in quella cellula ci sia un sistema che trasformi tutto il cortisone in cortisolo e localmente i livelli di cortisolo saranno altissimi. Ho quindi lo stesso identico sistema ma opposto. Questo sistema esiste in bilancio e quindi a seconda della situazione, del tessuto in cui si è, vi sarà un equilibrio dato dalla prevalenza di uno di questi enzimi rispetto all'altro. Se abbiamo un polimorfismo o un'alterazione particolare tenderemo progressivamente al prevalere di una di queste forme rispetto all'altra. Molti dicono ad esempio che a livello periferico si tenda con il passare degli anni ad avere un aumento dell'attivazione del cortisone in cortisolo e quindi sarebbe per questo che gli anziani avrebbero un maggiore effetto negativo del cortisone perché sono più sensibili, perché perifericamente a livello osseo si attiva di più il cortisone in cortisolo. Una disregolazione di questo sistema potrebbe portarci a giustificare alcune malattie in cui il ruolo del cortisone potrebbe essere in qualche maniera presente: l'obesità, l'insulino resistenza, la policistosi ovarica, l'ipertensione. Tante patologie in cui una disregolazione di questi due sistemi potrebbe essere alla base del processo che poi porta alla malattia finale.

Il problema è che questo tipo di sistema enzimatico funziona anche con i farmaci che noi diamo, soprattutto il reumatologo si limita su due scelte, il **metil-prednisolone**, il Medrol, e il **prednisone** che è il Deltacortene. Perché non diamo sempre quello attivo? E' indipendente, perché siccome il sistema funziona nei due sensi, che si dia uno o l'altro, non è che funziona meglio quello attivo rispetto a quello inattivo, funzionano tutti e due. E' vero che è possibile pensare che vi siano dei soggetti nei quali vi sia una prevalenza di un enzima verso l'altro e quindi aver pazienti che a un certo punto non rispondono al prednisone, magari sono in grado di rispondere alla stessa dose equivalente del prednisolone. Ci si potrebbe accorgere quindi che il paziente risponde di più a uno rispetto all'altro. Questo vale per tutti e due i farmaci, perché potrei avere ad esempio un enzima molto attivo nella trasformazione di disattivazione, quindi do il farmaco attivo e viene disattivato e periodicamente non funziona più, magari in quel caso conviene dare quello inattivo perché perifericamente funziona. Quindi molto spesso abbiamo pazienti che vediamo rispondere meno a un tipo di cortisone, prima di aumentare la dose magari cambiamo tipo di cortisonico per vedere se si riesce a by-passare il problema. Questo può spiegare una modulazione della risposta e magari spiegare perché c'è il paziente che prende il cortisone e sta bene senza effetti collaterali e il paziente che invece prende il cortisone e non sta per niente bene e ha tutti gli effetti collaterali.

Gli effetti collaterali del cortisone sono classificati tutti (*vedi slide*), alcuni insorgono rapidamente, altri se si hanno fattori di rischio, altri se si danno dosi molto elevate rispetto alla fisiologia, quelli che vengono più tardivamente che sono più insidiosi e quelli che sono invece rari. E' chiaro che bisognerebbe saperli più o meno tutti, sì teoricamente, ma ce ne sono così tanti che questi sono pochissimi, sostanzialmente quelli segnati in rosso sono quelli più importanti:

- Aumento dell'appetito
- Insomnia : il cortisone lo diamo alla mattina per mantenere un ritmo circadiano, se lo diamo spezzato in dosi maggiori al mattino e in dosi minori alla sera è più facile che il paziente possa avere problemi di insomnia
- Diabete mellito: è uno dei problemi che più spesso limita l'andare su con la dose. Se il paziente ha un'intolleranza glucidica si fa fatica ad andar su con il cortisone. Tra i meccanismi più importanti che porta diabete con il cortisone è l'insulino-resistenza
- Ipertensione
- Aspetto cushingoide: i primi tempi non si sapevano gli effetti negativi, perciò vi sono stati pazienti che hanno sviluppato un vero e proprio cushing da farmaci. Sono stati imbottiti di farmaci e sono andati incontro a una forma simile a un'iperproduzione di cortisolo endogeno.
- Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: per evitare questo si dice a tutti i pazienti che se si prende una dose per un mese-due mesi-tre mesi non devono dimenticarlo o sospenderlo di colpo, perché se viene sospeso di colpo il cortisolo endogeno non è attivato e vanno in crisi ipo-surrenalica. E' il motivo per cui si parte con una dose e per arrivare alla sospensione del farmaco si scala progressivamente la dose fino ad arrivare a zero. Se vengono fatte tre punture di cortisone per un'ernia al disco non vi è bisogno di scalare, ma se si fa il cortisone per più giorni è chiaro che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è andato a riposo e se si sospende non viene prodotto neanche un goccio di cortisolo per alcuni giorni.
- Favorisce infezioni
- Osteonecrosi
- Cataratta
- Ritardo di crescita nei bambini: perché crescono prima quindi si fermano prima
- Osteoporosi: rischio a lungo termine
- Atrofia cutanea: è uno dei segni che il paziente vede di più
- Glaucoma
- Effetto immunosoppressivo: Il cortisone inibisce quasi tutte le risposte immunitarie. Quindi ha un effetto immunosoppressivo importante, soprattutto quando si va su nel dosaggio. E' il motivo per cui anche per quelli che usano spray cortisonici per l'asma bisogna ricordare di sciacquarsi la bocca perché se il cortisone rimane in bocca si riducono le

difese ed è più facile che venga una micosi (il famoso mughetto). E' quindi importante ridurre tutte le situazioni in cui il cortisone sta su un'area di passaggio come la mucosa orale. O si può avere il rischio della micosi esofagea nei pazienti che prendono cortisone per molto tempo.

Il professore mostra una serie d'immagini:

- Aspetto cushingoide, si vede la faccia a luna piena in parte coperta, l'obesità centrale con le gambe molto sottili rispetto all'addome,
- le strie rubre che sono un segno tipico di atrofia cutanea in cui vediamo i vasi che passano di sotto, quindi vediamo tutte le strutture
- L'atrofia cutanea
- La dermatite periorale
- L'acne steroidea

E' chiaro che di fronte a cose di questo genere non si vorrebbe prendere il cortisone, ma ci sono pazienti che proprio grazie al cortisone in piccole dosi possono vivere tutta una vita sostanzialmente normale mentre prima non avevano alcuna speranza.

Effetti negativi dei glucocorticoidi a livello dell'osso: sono interessati dal RANKL, dal sistema WNT. I glucocorticoidi nelle cellule dell'osso fanno tutto il male che possono fare perché:

- fanno vivere di meno gli osteoblasti, che producono l'osso, e li fanno morire prima,
- fanno morire prima gli osteociti, che hanno un ruolo di meccanocettore, perché li mandano in apoptosi,
- fanno lavorare di più gli osteoclasti, che distruggono l'osso.

Quindi è chiaro che l'effetto finale non può che essere l'osteoporosi con fratture sia vertebrali che periferiche e la necrosi asettica della testa del femore che è abbastanza tipica, legata al fatto che, mancando l'azione meccanocentrica degli osteociti, è possibile che la deposizione del calcio non vada più secondo delle regole precise (quella del carico) e quindi la testa va incontro a un effetto di necrosi asettica, non infettiva.

ARTROSI

E' una patologia articolare cronica caratterizzata da lesioni primariamente degenerative che interessano primariamente la cartilagine articolare e l'osso subcondrale.

“Primariamente” vuol dire che non sono solo lesioni degenerative e che non sono solo lesioni articolari, ma anche l'osso subcondrale ha un ruolo importante. Gli inglesi la chiamano “Osteoarthritis” e da questo viene in mente che un po' di infiammazione ce la mettono e consigliano come uso gli antidolorifici e non gli antinfiammatori, gli italiani la chiamano malattia degenerativa e la curano con gli antinfiammatori. Evidentemente c'è un po' di schizofrenia, per cui se è una patologia che è anche infiammatoria sarebbe bene usare gli antinfiammatori, se è solo degenerativa probabilmente sarebbe meglio usare solo gli antidolorifici. Invece purtroppo la malattia è un po' e un po', quindi è per questo che c'è questa schizofrenia nella definizione e nella gestione terapeutica.

E' una malattia molto frequente, ed è molto più frequente di tante altre malattie. Vedendo l'incidenza della malattia, le femmine si ammalano molto di più dei maschi soprattutto per quanto riguarda il ginocchio e questo è legato al fatto che le donne hanno un bacino un po' più largo per motivi comprensibili e quindi è più facile che abbiano una conformazione del ginocchio che favorisce l'artrosi del ginocchio, mentre sugli altri siti sono abbastanza simili. Esiste un'artrosi idiopatica, che si trova in tutti i soggetti che hanno più di 50 anni, ma che non ha niente a che fare con l'artrosi sintomatica. C'è quindi una dissociazione tra quello che si vede alle lastre e quello che si vede nel paziente, e questo fa sì che vada ricordato che bisogna chiedere al paziente se ha dolore e non alle lastre!. Se il paziente non ha dolore, ha uno stato funzionale adeguato e nella lastra si vede un po' di artrosi non bisogna preoccuparsi di quell'artrosi.

La spiegazione dell'artrosi è abbastanza semplice. La cartilagine ha un cuscinetto che fa da ammortizzatore e non ha alcuna terminazione nervosa e quindi non ha nessuna sintomatologia dolorosa, se si consuma con il tempo per vari motivi si espone l'osso sottostante che va incontro a una degenerazione: prima diventa sclerotico, più duro, nel tentativo di reagire, poi andrà incontro a un'attivazione che porterà alla formazione di “buchi” nell'osso subcondrale che sono i **geodi**.

Il professore mostra immagini radiografiche

E' un'artrosi iniziale, con le spine tibiali appuntite, lo spazio è ancora abbastanza buono e non ce n'è molto di meno. E siccome con la lastra la cartilagine non si vede, lo spazio è solo la dimensione del cuscinetto, evidentemente qui (*vedi immagine 1*) il cuscinetto è abbastanza buono mentre qui (*vedi immagine 2*) si è consumato e si vede che il cuscinetto non c'è più. Le due ossa

sono entrate in contatto, a quel punto anche senza vedere le lastre è verosimile pensare che il paziente abbia dolore perché l'osso quando tocca un altro osso fa male.

Il cuscinetto è costituito da una struttura di collagene con proteoglicani che contengono molecole di acqua, l'artrosi non è altro che "lasciare una spugna per lavare al sole" e perde tutta la sua capacità. Se si prende una spugna piena d'acqua e si mette tra due strutture molto pesanti, la spugna mantiene la possibilità di muoversi delle due strutture, se la stessa spugna la si mette al sole e si fa la stessa cosa, si spacca dopo due giorni e le strutture non sono più in grado di muoversi. I proteoglicani si staccano, l'acqua va via e si ha quindi una struttura assolutamente disidratata e non più in grado di fare assolutamente niente. I frammenti si liberano nel mezzo circostante, nel liquido sinoviale, e scatenano una risposta infiammatoria che darà danno cartilagineo, quindi si crea un circolo vizioso tra dolore, danno, infiammazione, dolore che si perpetua nel tempo.

Il professore mostra un'immagine di un'anca normale e un'anca displasica

Si può vedere un'anca normale e un'anca displasica, la cosiddetta sublussazione dell'anca congenita e si vede benissimo come la testa del femore è stata distrutta completamente. Anche l'anca sana è destinata a essere distrutta in maniera completa, perché questo soggetto con l'anca distrutta non può far altro che caricare l'anca sana quindi il soggetto caricherà l'anca normale in maniera anomala e quindi piano piano questo manderà in distruzione anche l'anca normale. E quindi esistono tutti e due i processi: un'anca predisposta che va incontro ad artrosi e un'anca normale che per un'esagerato carico va incontro ad artrosi.

Il professore commenta immagine con i numeri per progressione del danno

Si consuma e si fissa la cartilagine, si ha alterazione della superficie ossea, sclerosi dell'osso che diventa sempre più duro, si formano gli osteofiti che sono queste punte di osso che vengono fuori, ipertrofia della sinovia, ispessimento della capsula. Questo è l'andamento dell'artrosi.

Il professore commenta una serie d'immagini in cui si possono vedere:

- Riduzione della rima perché non c'è più cartilagine che si consuma, gli osteofiti, la sclerosi dell'osso che diventa più duro, le cisti subcondrali o geodi che sono i buchi che si formano sotto l'articolazione, le calcificazioni periarticolari, e tutta l'articolazione del ginocchio che diventa più gonfia perché è sofferente.
- E' stato fatto un bellissimo lavoro. Sono state studiate un'infinità di lastre per vedere la direzione di crescita degli osteofiti. Gli **osteofiti** sono un tentativo del nostro organismo di allargare il piatto articolare perché se ho un carico esagerato allargando il piatto sarà più facile mantenere il carico. Purtroppo questo meccanismo non funziona e peggiora la situazione. Si può vedere la rima articolare, i geodi, l'osso riassorbito, non c'è più cartilagine e le due ossa si toccano formando grossi osteofiti.
- Anche l'osso è coinvolto, se viene fatta una scintigrafia l'osso artrosico è ipercaptante perché è sofferente e nella risonanza dell'osso artrosico si vede l'edema osseo che è una lesione tipica, si vede una zona bianca che indica un edema midollare osseo che è un segno di sofferenza articolare ossea (mentre radiologicamente non si vede niente).

I sintomi dell'artrosi sono semplici. E' un dolore sempre di tipo meccanico, e quindi un dolore al movimento (come un ingranaggio in cui sono stati rotti i dentini e fa fatica a mettersi in movimento). Chi ha l'artrosi dell'anca sta fermo magari davanti alla televisione, nel momento in cui si mette in piedi per andare a letto i primi passi sono particolarmente dolenti perché il dolore è legato proprio al movimento, quindi è un dolore meccanico. Quando l'articolazione è molto sofferente, è molto distrutta, non si riesce più a muoversi perché si anchilosa l'articolazione. Il dolore è aggravato dal carico. C'è una rigidità, il reumatologo chiede sempre se la rigidità si risolve rapidamente (perché non è una rigidità infiammatoria), e quindi in 10-15 minuti si risolve tutto (mentre se è una forma infiammatoria ci vuole di più). C'è una limitazione funzionale, una tumefazione ossea, una tumefazione dei tessuti molli. E poi la cosa più importante è che si sente uno scroscio articolare, come quando si scrocchiano le dita, e esprime un'adeguata articularità tra i due capi articolari.

Esiste una **forma primaria o idiopatica**, genetica, prevalentemente nelle donne, a livello di mani e ginocchia. Esiste una forma **secondaria**, più semplice: il calciatore che si rompe il menisco è destinato ad avere artrosi al ginocchio, il tennista che gioca per anni avrà un'artrosi da spalla, il muratore che usa un martello pneumatico avrà problemi di mani e di polsi perché ha esageratamente caricato le sue articolazioni. Se si ha una sublussazione dell'anca è più facile che si abbia artrosi dell'anca, se si è sovrappeso è più facile perché ogni kg pesa 5 volte sulle ginocchia e quindi il ginocchio, anche se sano, è destinato ad avere un carico esagerato. Quindi la prima cura è quella di calare di peso.

DISH

Esiste una forma particolare, la **DISH** (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis), che non è proprio un'artrosi, è una calcificazione diffusa di tutta la colonna, più frequente nei maschi. Non si sa perché viene, è una patologia spesso associata a problemi di tipo metabolico. Si formano degli osteofiti a ponte che uniscono le vertebre prevalentemente dal lato destro, può succedere anche a sinistra, ma spesso è tipico dal lato di destra della colonna e non si sa perché. Si formano ponti che non hanno niente a che vedere con i sindesmofiti, perché sono proprio ponti ossei e non sono perpendicolari come succede sui sindesmofiti.

Ci sono tantissime ipotesi patogenetiche, le più interessanti sono la stimolazione della condrogenesi e dell'ossificazione, una maggiore implementazione delle cellule mesenchimali che sono destinate a trasformarsi in osteoblasti o condrociti, il sistema WNT che è stimolato perché c'è poco inibitore (dkk1) quindi l'osteoblasto lavora molto di più.

RIZARTROSI

E' l'artrosi del pollice, cioè l'artrosi tra la metacarpo-falangea e il trapezio, è abbastanza frequente.

NODULI DI HEBERDEN e BOUCHARD

I noduli di Heberden e di Bouchard sono tipici dell'artrosi primaria delle mani. E' una forma con una profonda penetranza di tipo famigliare. Heberden ha raccontato come sono i noduli a livello delle falangi distali, Bouchard ha deciso di raccontare come sono quelli a livello prossimale. Sono due tipi diversi di approccio, ma sono sempre un'artrosi primaria delle mani con una forte componente famigliare genetica. I noduli non sono altro che osteofiti che si esprimono come noduli.

Immagine topografica per far diagnosi di malattia reumatologica.

- Se un paziente ha coinvolte le interfalangee distali, prossimali o il primo dito è molto facile che sia un'artrosi ma non è possibile che sia un'artrite reumatoide perché per definizione non prende mai le interfalangee distali.
- Se si ha un'artrite reumatoide si ha più frequentemente tra le metacarpo-falangee e il polso, raramente tra le interfalangee prossimali.
- Se si ha un'artrite psoriasica la più frequente è la interfalangea distale e prossimale,
- se si ha un'artrite da cristalli è più facile che sia colpito il polso e la metacarpo-falangea.

Lezione di Reumatologia del 11/12/2013 (1)

Diroma Francesco

Revisore : Alessandra Sartori

Reumatologia

Prof. Adami

11/12/2013

VASCULITI

Sono condizioni relativamente rare , ad eccezione della fibromialgia, che si associano alla malattia reumatica infiammatoria più frequente che oggi abbiamo che è la **Polimialgia Reumatica**, (bisogna sapere per passare l' esame)

Sono patologie quasi sicuramente a genesi autoimmune: in alcune è stata riconosciuta la presenza di anticorpi contro le pareti vasali o comunque componenti di cui noi non conosciamo ancora il nesso causale. Nelle patologie autoimmuni spesso gli auto-anticorpi che troviamo non sono sempre legati all' eziopatologia della malattia.

CLASSIFICAZIONE

Una distinzione si fa sulla base delle **dimensioni dei vasi che sono interessati:**

- Vasculite dei piccolissimi vasi, arteriole e capillari che sono collegabili a patologie specifiche o a immunocomplessi caratteristici dell' artrite reumatoide e del lupus.
- Delle arterie di piccole e medie dimensioni
- Delle arterie di grandi dimensioni fino alla succlavia e all' aorta.

Vi è inoltre un'altra classificazione per quanto riguarda i vasi medio- piccoli che si basa sulla presenza di dei particolari **anticorpi detti ANCA** che sono anticorpi contro il citoplasma, ne esistono di due tipi (**P-ANCA**: contro la proteinasi3 e **C-ANCA**: contro la mieloperossidasi) che si vedono con la tecnica dell' immunofluorescenza. Quindi :

- ANCA positive, se sono presenti gli anticorpi
- ANCA negative ,se non sono presenti

Vi sono anche delle forme da immunocomplessi, come nell' artrite reumatoide o nell' Les dove la causa è l' immunocomplesso che poi va a depositarsi sulle pareti dei vasi e a determinare un danno.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

variano in base alla dimensione del vaso:

-**Vasi molto grandi**: danno ischemico con claudicatio. Su base aterosclerotica(spesso), in cui l' individuo dopo pochi passi inizia a zoppiare perché ha un danno ischemico, cioè il suo muscolo richiede molto più sangue di quello che arriva, l' individuo inizia a fare fatica e il muscolo inizia a dolere.

La claudicatio può essere anche cardiaca: quando un individuo tachicardizza si sviluppa angor perché la domanda di ossigeno diventa maggiore di quella che si riesce a soddisfare per le dimensioni il vaso interessato. Vi sarà anche l'assenza di polsi periferici e dilatazione dell'aorta.

- **Vasi medi**, quelli di 1mm, serie di manifestazioni legate al danno tissutale diretto più che all' ischemia. Vi saranno dei danni tissutali specifici, come noduli o ulcere.
 - **Vasi piccoli**, non avranno un quadro drammatico come nel caso di un grosso vaso. Ad esempio glomerulo nefrite, danno ai vasa vasorum e ai vasa nervorum.
- Tutte le vasculiti** sono caratterizzate dalla presenza di artralgie, febbre, VES molto elevata, sono quindi malattie molto sintomatiche.

VASCULITI DELLE ARTERIOLE MEDIO-PICCOLE

Panarterite nodosa (PAN)

- Malattia rara, 5 casi per milione di abitanti.
 - Tende ad essere più frequente nei maschi.
 - Interessa arteriole medio-piccole. Si ha un infiltrato infiammatorio linfo-monocitico ma anche di neutrofili che distruggono la parete del vaso, la occludono provocando lesioni ischemiche.
 - Lesioni colpiranno tutto il corpo perché le vasculiti sono malattie sistemiche. Si avranno quindi le manifestazioni cliniche più svariate, come la porpora e livaeo reticularis, legata al fatto che in alcune zone l' ischemia provocherà delle chiazze ischemiche e iperemiche attorno (cute variegata).
 - Non rientra nelle vasculiti ANCA positive classiche, però gli ANCA possono essere presenti.
- Ci sono dei criteri per classificare questa malattia che non saranno chiesti all' esame.

Manifestazioni

In questa immagine (*si riferisce ad una diapositiva mostrata a lezione, NdR*), si può vedere l'aneurisma dell' arteria renale, dove il danno ischemico ai vasa vasorum di tale arteria ha determinato un danno necrotico dell' arteria che si è sfondata ed ha formato un aneurisma, si è necrotizzata quella parte.

Microaneurisma determinato da un danno ischemico alla parete del vaso.

Quando si va a fare l' istologia di questo tipo di danno si vede necrosi fibrinoide, dove il danno è stato molto violento, molto importante, dove i neutrofili distruggono tutto il tessuto in maniera profonda. Il prodotto di questa necrosi è il pus che altro che un processo di necrosi tissutale che si è accumulato e poi viene incistato e riversato.

Quindi si è parlato di due cose:

- i danni possono essere ischemici, spesso riguardano i vasa vasorum o i vasa nervorum
- c'è un infiltrato che contiene anche neutrofili, altrimenti non si spiegherebbe la necrosi.

Vi può essere anche la necrosi gangrenosa legata ad una grave ischemia, ma questo è abbastanza raro.

In questa immagine (*diapositiva mostrata a lezione*) si può vedere il livaeo reticularis, che ha un aspetto a chiazze. Può essere anche legato anche allo spasmo ischemico che dura qualche secondo, in soggetti particolarmente sensibili al caldo o al freddo; se, invece, il danno è strutturale tale condizione permane nel tempo ed è un fortissimo indicatore della presenza di panarterite nodosa. Se il danno tissutale è molto grave, vi potrà essere anche un danno dei muscoli.

Le poliartriti nodosi sono tutte legate al fatto che vengono chiusi vasi medi e piccoli e danno danni ischemici, potrà essere infarto, danni renali, potrà essere la polineurite in cui sono colpiti vasa nervorum, potrà essere aneurisma di un vaso medio-grande perché c'è danno ischemico della parete del vaso.

Cos' è importante focalizzare : impegno sistemico dei vasi medio-piccoli con necrosi fibrinoide con infiltrato neutrofilo, può essere anche ANCA-positivo ed ha un incidenza di 5 per milione di abitanti l' anno, quindi molto piccola, in una città come Verona dovremmo averla in una persona ogni 2 anni.

Sindrome di Churg- Strauss

Rientra nelle ANCA-positivo perché troviamo quasi sempre gli anticorpi anti-citoplasma.

Patogenesi

Avviene tipicamente in soggetti con asma ricorrente, rinite allergica o febbre da fieno, che presentano tanti eosinofili nel circolo, perché sono malattie allergiche. Dopo diversi anni può sviluppare una sintomatologia diversa: comincia a venire una tosse un po' diversa rispetto al solito e la radiografia del torace evidenzia un infiltrato polmonare molto strano, come una nuvola, il paziente comincerà ad avere polineuriti, a perdere la sensibilità alle dite che diventano dolenti. Si riscontrerà una sintomatologia di poliartralgie diffuse e una percentuale elevata di eosinofili in circolo. Approfondendo si può vedere che ha ANCA positivi. E' quindi una vasculite prevalentemente allergica, ci sono infatti anche le IgE aumentate.

L' esame istologico evidenzia un granuloma intorno ad un vaso come tentativo di autolimitazione, con pochissima necrosi fibrinoide, ma tantissimi eosinofili.

Manifestazioni

Cutanee: caratteristica molto comune delle vasculiti, non tanto perché sia un organo molto importante dal punto di vista della clinica, quanto perché è facilmente indagabile:

- porpora non trombocitopenica, senza quindi carenza di piastrine
- capillarite leucocitoclastica, poiché vi sono tanti leucociti neutrofili e eosinofili.

Polmonari: gli infiltrati polmonari, che spariscono dopo pochi giorni di cortisone (segno molto caratteristico che permette di confermare la diagnosi)

Riassumendo: precedenti malattie allergiche di durata molto lunga; il paziente sviluppa una polineurite, potrebbe avere tosse, sempre febbre, forte astenia, aumento molto spiccato degli indici di flogosi. La fase acuta si può risolvere facilmente con cortisone, mentre la fase cronica è molto più complicata.

Granulomatosi di Wegener

E' l'esempio più classico di vasculite ANCA-positiva.

- Colpisce i vasi medi e piccoli, soprattutto alte vie respiratorie e l' occhio, secondariamente anche il rene.

È una patologia che rimane localizzata solo in alcuni distretti, benché potrebbe avere le caratteristiche per essere una patologia sistemica; questo può essere dovuto al fatto che alcuni distretti del nostro corpo esprimono antigeni che non sono quelli specifici per il legame con gli autoanticorpi.

- Abbiamo anche qui necrosi fibrinoide.
- Si manifesta di solito con lesioni ischemiche anche gravi, nelle vie respiratorie, questo sarà fortemente sintomatico, avrà un'evoluzione piuttosto lenta.

Sono presenti **ANCA**, che tramite esami di laboratorio possono essere classificati in 2 modi a seconda del pattern, uno in cui l'antigene è proteinasi 3 e l'altro in cui è la mieloperossidasi. Hanno un aspetto alla fluorescenza un po' diverso ed anche un significato leggermente diverso per quanto riguarda le malattie ad esse associate.

Si avrà quindi danno tissutale ischemico delle vie respiratorie superiori e dell'occhio si potrà anche avere un impegno polmonare (raro) e renale (più frequente).

Patogenesi

E' probabile che gli ANCA possano avere un ruolo patogenetico: gli anticorpi anti-citoplasma vanno ad interagire con l'endotelio, inducendo lo sviluppo di endotelite. Si attiva una cascata di eventi infiammatori che richiamano un infiltrato linfomonocitario. La tappa finale è lo sviluppo della necrosi fibrinoide.

Lesioni

Quando è molto lenta dà anche distruzione dei tessuti, può portare a distruzione della cartilagine nasale o della struttura peri-orbitaria, con danni polmonari più compatti di quelli della Churg-Strauss, dove tuttavia i danni sono più sistemici che nella Wegener.

Da esami di laboratorio si può vedere la fluorescenza a livello del citoplasma e a seconda della distribuzione di questa si parlerà di anticorpi anti-P3, prevalentemente presenti in Panarterite o anti-Mieloperossidasi, prevalentemente presenti in Granulomatosi di Wegener.

Sindrome di Behcet

- base genetica, perché è una malattia che da noi è rara, mentre è estremamente comune nel Medio-Oriente, dove è la causa più comune di cecità.
- manifestazioni cliniche sono legate a lesioni ischemiche in tutto il corpo, ma prevalentemente nelle mucose, orali, oppure anche congiuntivali ed è la ragione per la quale è una causa comune di cecità dove è diffusa.
- Le ulcere orali croniche sono tipiche e abbastanza diagnostiche.

Porpora di Schonlein-Henoch

- Malattia che colpisce i bambini,
- lesione ischemica,
- ANCA negativo,
- manifestazioni di tipo purpureo,
- è sistemica ma colpisce prevalentemente la cute e l'apparato gastro-intestinale. La diagnosi viene più comunemente fatta in seguito ai segni di un'appendicite: dolore violento addominale, Bloomberg positivo, dove, in seguito all'operazione, non viene trovata nulla eccetto un'infiammazione diffusa. All'istologia si capisce poi che non vi era nulla di batterico, ma soltanto un danno di tipo vasculitico.

VASCULITI DELLE GRANDI ARTERIE

Arterite gigantocellulare o Arterite temporale di Horton

In questo caso vengono colpite le grosse arterie, soprattutto quella temporale. Questa arteria si chiuderà rarissimamente, perché se si chiude il paziente ha ben poche probabilità di sopravvivere. Se si chiude leggermente, il paziente potrà avere danni ischemici di tipo transitorio, potrà perdere la vista o avere emicranie violentissime legate ad un danno ischemico cerebrale, poiché l'arteria porta sangue a strutture corticali.

Il sintomo caratteristico è la cefalea perché fa male proprio l'arteria, si vedrà, infatti, l'arteria ingrossata e dolente al contatto. Si può fare una biopsia della parte esterna dell'arteria dove si vedrà una lesione di tipo granulomatoso che interesserà tutta la parete del vaso. In questa lesione vi saranno infiltrati linfomonocitari e macrofagi attivati o polinucleati, che distruggeranno in parte il tessuto.

Diagnosi

Una volta l'unico modo per fare la diagnosi con certezza era la biopsia, mentre oggi ci sono altre tecniche una delle quali è certamente **la PET**. Questo esame è un misto tra la TAC e la Scintigrafia.

Nella Scintigrafia ossea viene dato un bis-fosfonato marcato che ha buona reattività con tutte le parti dell'osso che sono modellate in maniera libera e facendo delle fotografie si vede dove sono le parti dell'osso che ipercaptano questo composto, se usiamo lo iodio possiamo fare la scintigrafia della tiroide. In questa tecnica si mette una lastra sopra il soggetto e si aspetta che le emissioni di radiazioni vadano ad attivarla.

La TAC gira attorno al paziente e andiamo a vedere la ricostruzione dell'immagine tridimensionale al computer.

Nella PET facciamo una scintigrafia e rielaboriamo l'immagine come si nella TAC, girandoci attorno. In questa tecnica invece di usare isotopi qualsiasi si è iniziato ad usare isotopi strani come il glucosio 6-fosfato, che visto che è radioattivo tenderà ad andare dove c'è molto metabolismo, andando quindi a togliere gli organi normalmente caratterizzati da elevato metabolismo come il fegato e il rene, potremo vedere dove sta avvenendo qualcosa con turn-over, con metabolismo molto elevato. Si può fare anche con il fluoro e molte altre sostanze marcate. E' molto utile nelle vasculiti dei grossi vasi.

Si può vedere anche con ecocolor-doppler, un sistema che permette di vedere non solo l'anatomia, ma anche quanto sangue circola in quella particolare zona e quindi se c'è infiammazione.

Per fare diagnosi si andrà in primo luogo a toccare l'arteria per vedere se è ingrossata, inspessita e dolente, condizione spesso associata a cefalea e a danno ischemico iniziale; in casi particolarmente gravi si può avere lo scotoma.

Terapia

Bisogna intervenire in maniera decisa e tempestiva poiché i danni ischemici possono essere molto gravi, in terapia si tratta infatti con 50-75 mg di beta-cortene e prednisone al giorno, per molte settimane.

Vi può essere l'interessamento di altre arterie della parte alta del tronco tra cui l'aorta, ma in maniera meno evidente.

Polimialgia reumatica

- 3-8% pazienti >65 anni
- F:M= 2:1, tende ad aumentare con l'età
- 15% casi associata a arterite di Horton

Un esempio tipico è paziente che solitamente soffre di dolori cervicali, maggiori al mattino o dopo il riposo postprandiale, un giorno riferirà un dolore diverso e più intenso, con le gambe che gli fanno male quando si alza, ma il dolore si attenua quando il paziente si muove un po'. Ciò è associato a senso di stanchezza e un po' di febbre (37,1- 37,2), con VES e PCR particolarmente elevate. Con **PET e risonanza** si può vedere danno muscolare e sinovite. Dal punto di vista **istologico** solo un leggero infiltrato linfo-monocitario a livello del muscolo.

Chi ha l'arterite di Horton ha spesso la polimialgia reumatica, ma visto che quest'ultima è molto più comune il percorso diagnostico è opposto: in un paziente con Polimialgia reumatica si andrà a chiedere se ha mal di testa o qualcos'altro che può far pensare alla presenza di un'artrite di Horton.

Una delle cose che ci fa fare diagnosi meglio è la brillantissima risposta al cortisone, infatti, di solito il paziente risponde abbastanza bene anche a basse dosi di steroidi. Ma la terapia deve essere portata avanti per molti mesi. Nel 70% dei casi la malattia scompare entro un anno ma una quota tende a cronicizzare.

Le zone tipiche dove si sente il dolore sono il cingolo pelvico e/o scapolo-omerale, talvolta si associa anche a dolore alle mani, con impegno sinovite, seppur raro.

Il quadro si è chiarito da quando abbiamo la PET, poiché prima era una malattia basata esclusivamente sulla clinica.

Fibromialgia

- dolore diffuso. ("dottore ho tanto male" "dove?" "Dappertutto")
- E' una malattia molto comune, soprattutto nelle donne.
- È una sindrome da ipersensibilità al dolore; si associa anche ad altre sindromi tra cui la sindrome da affaticamento cronico, caratterizzate entrambe da colon irritabile, disturbi addominali, difficoltà alla minzione, spasmi dolorosi all'uretra.
- Di solito si fa diagnosi clinica, ma vi sono dei trigger points (vedi slide). Viene tipicamente colpito il siero. Viene spesso confusa con la polimialgia. E' spesso una complicanza di patologie reumatiche croniche e quindi vi è la tendenza a misconoscere i suoi sintomi. Può essere risolutivo fare gli esami del sangue.

La fibromialgia non risponde agli antidolorifici, neanche agli oppioidi perché è un'ipersensibilità al dolore di base. Può riguardare fino al 30% della popolazione femminile tra i 55 e i 60 anni e viene prevalentemente trattata con farmaci anti-depressivi. Di solito non porta a danni funzionali importanti.

Lezione di Reumatologia del 18/12/2013 (1)

Sbobinatore: Roberto Ciresa

Revisore: Claudia Rossati

(mancano le prime frasi) Fino all'incirca al 1991 si pensava che le nostre difese immunitarie fossero strettamente legate all'immunità adattativa.

In verità l'immunità innata ha la capacità di difenderci dagli agenti patogeni a prescindere dall'immunità adattativa, ovvero dalla capacità di riconoscere l'antigene. Questa seconda linea in parte era già stata intuita, come ad esempio si conoscevano i macrofagi. Non serve una memoria immunologica per aggredire degli organismi. Poi è stato trovato anche un altro meccanismo attraverso il quale le cellule possono produrre alcuni tipi di sostanze, come per esempio la catelicidina per la tubercolosi o molte altre molto simili, che sono in grado di distruggere batteri e altri patogeni che rimangono fondamentali anche nell'immunità attuale. Perché attuale? In verità l'immunità come la conosciamo noi appartiene solo ai vertebrati, gli insetti per esempio non ce l'hanno. Tutti gli studi sull'immunità innata sono risultati di studi di persone che si occupavano di insetti (alcuni di questi hanno preso il Nobel). Lo studio era basato su come questi organismi, pur essendo senza sistema immunitario, potessero combattere i batteri ed eliminare i funghi. Perché serve questa immunità innata? Perché in verità l'aggressione di un patogeno sarebbe di gravissime entità se non si mettesse una barriera in tempi brevi. Sarebbe di tale entità che nel giro di un giorno il patogeno sarebbe in grado di distruggere l'organismo. A queste si aggiungeranno in seguito le difese dell'immunità adattativa.

PATOLOGIE AUTOINFIAMMATORIE

Quando noi studiamo la fisiologia prima o poi scopriamo che ci sono malattie collegate all'immunità innata. Queste patologie collegate sono le patologie autoinfiammatorie. Finora abbiamo visto le patologie autoimmuni nelle quali il sistema immunitario perdeva la capacità di self. Ci sono anche patologie in cui il sistema di regolazione e di secrezione di questo tipo di sostanze o la regolazione del complemento possono essere alterate.

L'espressione più semplice di immunità innata sono le cosiddette **NK**. Le NK sono dei linfociti che sono in grado di contattare una cellula, riconoscerla, e se non viene riconosciuta viene aggredita.

Questa è la base delle difese soprattutto nei tumori; l'immunità innata parte da questo presupposto.

Non è questo però l'elemento che ha indotto la scoperta di queste patologie autoinfiammatorie, ma è il sistema dei **Toll like receptor**.

Esistono dei recettori di superficie delle cellule che sono in grado di reagire con lipopolisaccaridi e altre sostanze che appartengono ai batteri, le quali sono in grado di scatenare eventi downstream fino all'attivazione di NF-kB.

NF-kB è un mediatore downstream anche di molte citochine; questo determina una serie di attività tra le quali la liberazione di IL1 e IL6 (citochine proinfiammatorie) oltre che l'aumentata distruzione del patogeno.

Per ognuno dei passaggi di trasmissione del segnale esiste una malattia genetica data da una alterazione che di solito si traduce in una sovraespressione.

Probabilmente ci saranno anche malattie spiegate dal fatto che non si attiva questo sistema che porta all'incapacità di reagire ad un'infezione batterica o fungina. I funghi sono molto difficili dal punto di vista immunologico perché sono strutture complesse, e quindi è molto difficile fare la presentazione dell'antigene, cosa che invece è molto facile con i virus nei quali le molecole sono molto semplici. È facile immunizzarsi nei confronti di un virus, mentre è molto più difficile immunizzarsi contro batteri, quasi impossibile contro i funghi. Moltissime malattie sono caratterizzate da sovraespressione, cioè un difetto a livello di uno dei passaggi della trasmissione del segnale che porta ad una attivazione del sistema infiammatorio; avremo in questo caso un quadro clinico di patologia autoinfiammatoria. Potremo avere un difetto nel meccanismo di regolazione e liberazione di IL1 e IL10 (???) legata all'attività di una caspa in grado di attivare l'IL1. C'è un difetto genetico di questo enzima per il quale, questo tipo di attivazione avviene in maniera automatica e più accentuata anche quando non c'è il trigger (TLR attivato da batterio o virus).

Perché abbiamo molte patologie identificate, in cui si ha attivazione del sistema, mentre non conosciamo patologie con una sottoutilizzazione del sistema? È chiaro che il sistema che funziona è di tipo soppressivo, ovvero è teso a tener fermo il processo. Qualsiasi alterazione del sistema tende ad evocare una produzione di citochine infiammatorie. Se noi abbiamo un enzima che tende ad essere alterato, il risultato sarà la liberazione di IL1. Se un individuo ha questa alterazione cosa potrebbe accadere? In questo soggetto vengono improvvisamente liberate grandi quantità di IL1 per motivi che non conosciamo, come può essere una stimolazione esogena o eccessiva apoptosi (se non riesce a liberarsi dei frammenti apoptotici come nel LES aumenta la probabilità di sviluppare malattia autoimmune) oppure in seguito ad una scottatura o a moltissime altre cause. Dopo il sistema si autoregola, altrimenti il soggetto non sopravviverebbe. Abbiamo tutte le manifestazioni cliniche collegate alla sovra espressione di IL1. Osserveremo:

- febbre altissima che dura alcune ore ovvero il tempo che dura IL1
- attivazione dei processi infiammatori
- poliartralgie
- rash cutanei come espressione di questa attività flogistica marcata, aumento neutrofili, vasodilatazione e possibile rottura dei vasi con comparsa petecchie e così via.

Questo ha già delineato il quadro clinico che ci si può aspettare da tutta questa serie di malattie autoinfiammatorie.

Un'altra malattia ad esempio è un sistema nel quale è coinvolto il TNF.

Sappiamo che il TNF è una citochina che normalmente non viene attivata e coinvolta nel sistema immunitario. Ci sono delle persone in cui il recettore si autoattiva anche senza TNF, infatti si chiamano TRAPS (sindrome febbrile periodica associata al recettore del TNF) con le manifestazioni classiche di una malattia autoinfiammatoria. Le più comuni sono le cosiddette febbri periodiche già spiegate; il paziente ha difetti nella caspa, recettore TNF o altri che non elenca, che improvvisamente attiva il sistema dell'immunità innata e comporta febbre che sarà periodica e improvvisa. Dura qualche giorno, magari ci sono coliche addominali perché ci sono danni all'intestino, rash cutanei ecc.

Non rispondono alla colchicina, in quanto la colchicina è uno stabilizzatore dei lisosomi. Fu inventata dai greci che si accorsero che il *colchicum officinalis* aveva attività antinfiammatoria e antidolorifica e continua ad essere usata in una altra malattia, assimilata alle malattie autoinfiammatorie, che è la gotta.

Evidentemente in tutto il processo dell'immunità innata, alla fine un gioco importante nell'espressione clinica della flogosi è giocata dai lisosomi dei macrofagi e dei neutrofili. Abbiamo visto quindi le febbri periodiche e poi ci sono le criopirinopatie ovvero quelle in cui l'attivazione autoimmune (*ndr. Forse intende autoinfiammatoria*) è data dall'esposizione al freddo. È importante ricordare le febbri periodiche in particolare la febbre mediterranea perché è rara ma non rarissima in quanto quest'anno abbiamo individuato tre casi. Tali malattie sono descritte nosologicamente solo negli ultimi cinque sei anni. Quindi importante saper le TRAPS legate al TNF, la febbre mediterranea che sembra legata alla liberazione di IL1 la (???) chinasi che entra in quei passaggi visti prima. Le manifestazioni cliniche sono date da:

- eritemi
- maculopapulosi
- febbre molto elevata

Queste non sono nuove patologie ma quando abbiamo rivisto la fisiopatologia di queste malattie abbiamo iniziato a capire che molte malattie estremamente più comuni sono collegate a sistemi di attivazione dell'immunità innata e una quota dell'espressione clinica in un soggetto rispetto ad un altro potrebbe essere legato al fatto che questo sistema enzimatico di attivazione dell'immunità innata è più pronò a rispondere; questo lo vedremo nella gotta. Voi potete fare anche un quadro di questo sistema in cui tutte le patologie possono essere viste come patologie autoimmuni o autoinfiammatorie (scala che valuta la componente autoimmune e autoinfiammatoria di una malattia).

L'artrite reumatoide è messa al centro in quanto è considerata autoimmune con una quota autoinfiammatoria. Non ci è ben chiaro il nesso tra autoimmunità spesso modestissima e un quadro clinico clamoroso e drammatico.

Puramente autoimmune saranno quelle patologie come il LES, oppure quelle organo specifiche come la tiroidite di Hashimoto, l'ipovarismo autoimmune e così via.

Dall'altra parte sono messe le patologie puramente autoinfiammatorie nelle quali c'è soltanto un difetto genetico alla base del processo.

Nel mezzo possiamo mettere la gotta nella quale l'inflammosoma ha un ruolo importante, e tutte quelle malattie dove c'è una iperreattività generale tra cui l'artrite, la febbre, il malessere generale non possono esclusivamente spiegate con l'autoimmunità.

C'è un'altra malattia che vi accenno che per molti anni non siamo riusciti a classificare e che ora siamo riusciti a capire. Vedevamo forme strane di artrite reumatoide giovanile, sovrapponibili all'artrite. In queste non c'era nessuna sierologia positiva, e sono autolimitanti. Abbiamo dovuto inventare un altro nome in quanto si trascinava anche nell'adulto, è diventato più comodo chiamarla malattia di Stiller.

Cosa si caratterizza questa artrite giovanile? È un'artrite drammatica, determina un danno erosivo molto importante con danno funzionale importante (le sequele sono gravissime), linfadenopatie, eruzioni cutanee importanti e contemporaneamente febbre. Quando si protrae nell'adulto la cosa che rimane è un quadro molto simile ad una patologia autoinfiammatoria come artrite, rash e febbre. Tale morbo nell'adulto è accomunato come molte patologie autoinfiammatorie da un esame che per noi è diventato un esame spia che è la ferritina. Nel 70% delle forme autoinfiammatorie la ferritina è molto elevata. Non avremo altre condizioni cliniche, in quanto fra una fase e l'altra è un paziente quiescente che sta abbastanza bene. Nella forma giovanile ci sono altri criteri che non elenca. Nelle forme autoinfiammatorie possiamo avere una attivazione del sistema flogistico in generale, in particolare una forte attivazione del sistema di IL1, attivazione macrofagica e in cui si ha una potente stimolazione dell'attività dei neutrofili (non tanto nel numero).

Questo è un quadro clinico che può essere mortale. Quello che possiamo vedere in questo paziente con febbre incontrollabile, astenia, danno muscolare, processo catabolico generale è una sindrome che potrebbe avere qualsiasi malattia autoinfiammatoria, ma che probabilmente è una artrite giovanile che è segno dell'attivazione macrofagica. Si chiama MAS, nella quale il quadro clinico si vede facilmente in quanto se si fa uno striscio periferico si vedono macrofagi che hanno fagocitato grossissime quantità di neutrofili. Questa è una cosa che va tenuta presente nella quale vediamo una situazione drammatica in un soggetto giovane con una febbre incontrollabile e uno stato progressivamente cachettico è chiaro che ci sta sfuggendo di mano e si fa un midollo o anche solo uno striscio periferico si possono vedere cellule di questo genere che sono espressione di attivazione macrofagica.

GOTTA

La gotta è inquadrabile nelle malattie autoinfiammatorie ed è legata al metabolismo dell'acido urico. (Il prof illustra la via dell'acido urico) L'acido urico deriva dal metabolismo delle purine, abbiamo una produzione in eccesso. Quindi abbiamo due punti critici, uno è quello di recuperare la guanina prodotta in eccesso, tale sistema può essere difettoso (**HPRT** ipoxantina-guanina fosforibosiltrasferasi). Se è difettoso l'eccesso non viene più recuperato. La stessa cosa viene anche per altri enzimi della catena. Queste sono le vie di recupero, quando questi enzimi sono deficitari, esiste una malattia come la Lesh-Nyhan in cui si è geneticamente privi di questi enzimi e c'è un accumulo di acido urico fin dall'infanzia. Questo conta per il 70% delle forme di iperuricemia, quindi hanno una base di tipo ereditario costituzionale. Gli enzimi sono espressi in maniera inadeguata, vi sarà un accumulo di acido urico e i livelli di uricemia saranno elevati. Questo vale da noi, non dappertutto è così, questo può derivare infatti dall'alimentazione (cibi ricchi in acido urico). La carne è un alimento che innalza l'uricemia, la parte cellulare coinvolta in questo processo è il nucleo; quindi le fibre muscolari più piccole e prive di grasso hanno maggiore livelli di acidi nucleici. Un esempio è la carne di cacciagione, un'immagine tipica del vicerè delle indie come esempio era l'uomo con il piedone dato dalla gotta. Anche i coloni americani che si cibavano prevalentemente di cacciagione erano più a rischio di sviluppare la gotta. Se noi abbiamo queste cellule che hanno un turnover elevatissimo produrremo molto acido urico.

Un esempio è rappresentato dalle malattie del sangue; prendiamo l'esempio delle leucemie.

Migliaia di cellule proliferano e muoiono e quindi liberano acido urico; nel corso di una leucemia l'uricemia sale di molto, quindi l'ematologo che imposta terapia soppressiva somministra appunto l'allopurinolo. L'acido urico viene riassorbito in maniera passiva, non ha un gradiente, non c'è una pompa quindi inevitabilmente i tubuli prossimali devono riassorbire poco. L'unica struttura del tubulo che si adegua al livello di idratazione è il tubulo prossimale, perché semplicemente è regolato da quanto liquido c'è. Quando riassorbe riassorbe, acido urico, azoto ecc... *(il professore fa un discorso sul riassorbimento renale e regolazione a mio parere facendo confusione)*

Con la disidratazione l'uricemia sarà il 10% più alta perché l'organismo deve trattenere più liquidi e quindi trattiene più sostanze di scarto come l'azoto, l'acido urico, in parte anche la creatinina anche se molto meno. Nel caso di insufficienza renale è chiaro che l'uricemia tende ad aumentare perché non viene secreta. Un esempio è quello di un pittore che andava a prendere le acque perché aveva la gotta, era Michelangelo (fonti Fiuggi). Ovviamente nonostante l'idratazione è molto difficile far calare l'uricemia ma era comunque un rimedio dell'epoca. Aumentando l'acqua ingerita il tubulo prossimale assorbe meno tendendo a buttar fuori il più possibile, si porta via tutto quello che viene filtrato a livello del glomerulo.

La patologia della gotta viene per l'acido urico in eccesso. L'acido urico diventa un terribile agente infiammatorio quando si cristallizza. Quando noi abbiamo queste forme di cristalli che si formano per acidogluconato avremo l'attacco di gotta. L'attacco acuto di gotta è molto frequente, non è una condizione rara. Si conosceranno centinaia di persone che descriveranno questi attacchi di gotta. Questo è un soggetto che ad esempio il giorno prima ha bevuto tanta birra oppure molte bibite gasate che contengono fruttosio. Il fruttosio compete con l'acido urico per il riassorbimento tubulare prossimale. Una persona che potrebbe avere più di 60 anni che il giorno prima ha mangiato di più, ha acidificato, ha mangiato ad esempio carne, poche verdure ecc. La notte si sveglia con dolore incredibilmente forte, talmente forte che urlerà anche nell'appoggiare il lenzuolo sul piede a livello della prima metatarso-falangea, un dolore così intenso con una lieve febbre, lo costringerà immobile. Questo era il quadro di chi soffriva di gotta prima dell'avvento dell'indometacina. Prima di questo non c'erano farmaci; il paziente risponde molto bene con antinfiammatori. Abbiamo visto che è legato alla formazione dei cristalli di acido urico; perché si cristallizza deve superare una certa concentrazione. Fino ad un certo livello di uricemia, l'acido urico non precipita. Quando supera un certo livello cominciano a precipitare i cristalli. Cominciano a precipitare intorno ai 6,5 mg/dl di uricemia. È molto frequente una uricemia cronica di 7,5 mg/dl senza però la presenza di cristalli in giro per il corpo. Per fortuna infatti l'organismo è in grado di rendere amorfo questo eccesso, lo avvolge di apolipoproteine, lo incapsula e lo mette in depositi qua e là per esempio nell'antielice dell'orecchio. Molto comune ma non vuol dire che c'è la malattia. L'antielice ha una caratteristica unica, è una delle parti più fredde del corpo alla

stregua dei testicoli. Anche se non ha mai avuto la gotta con valori elevati non è escluso che prima o poi questo soggetto abbia un attacco di gotta. Se abbiamo un paziente con leucemia mieloide cronica questo può avere valori anche di 11 mg/dl di uricemia e quindi l'ematologo darà l'allopurinolo o l'adenurica inibitore della xantina ossidasi per ridurre rapidamente l'uricemia. Con questi valori gli basteranno solo poche settimane perché sviluppi attacchi di gotta o anche fenomeni di iperglicemia in quanto può depositarsi in numerosi organi. Quindi con valori superiori a 7,5 mg/dl prima o poi un attacco di gotta può comparire. È il prodotto tempo per uricemia, è più frequente nei maschi; l'incidenza è altissima 3/1000 abitanti. Significa che attacchi di gotta ogni anno si accumulano e come ho detto ci sono delle cause genetiche.

Cosa accade? Accade che si fa una radiografia a livello della tumefazione e al momento non si vede assolutamente nulla. Se va avanti l'infiammazione però si avrà anche distruzione dell'osso. Perché avviene al primo metatarso? Il primo metatarso è colpito in una percentuale elevata di pazienti, elevata e decrescente perché la gotta sta sempre più interessando i polsi e le caviglie con prevalenza la metatarso-falangea. Si potrà vedere che molto spesso è la prima metatarso falangea che compare come alluce valgo, molto sollecitata dal punto di vista meccanico. Questa è una articolazione molto sollecitata, il paziente che ha fatto una bella mangiata o una bella bevuta non ha passeggiato più di tanto per smaltire; in questo paziente l'acido urico tenderà a precipitare, sarà leggermente in acidosi e quindi questo precipita. L'acido urico è molto più solubile in ambiente alcalino. Ci sono molti animali che concentrano moltissime le urine, come negli uccelli avendo una cloaca unica devono riassorbire moltissimi liquidi. Perché gli uccelli non hanno la gotta? Perché non producono acido urico, non hanno la xantina ossidasi. I mammiferi hanno sviluppato questo enzima per vantaggio di eliminare la xantina. Il camionista è un'altra figura tipicamente gottosa; mangiano spessissimo fuori quindi abusano, sono obesi perché stanno spesso seduti. Quale articolazione colpirà il camionista? La tibio tarsica. Passati due tre giorni avremo la risoluzione del processo infiammatorio che si può accelerare usando dosi generose di antinfiammatori come FANS (coxib) che possono abbassare l'attività. Noi tuttora come test per vedere se uno ha un attacco acuto di gotta usiamo la colchicina. La colchicina è venduta in granuli, è molto difficile da tollerare in quanto è irritante. Se noi riusciamo a somministrarla con una dose ogni sei ore fino alla comparsa di diarrea, se non compare una diarrea imponente è in grado di far risolvere un attacco acuto di gotta. Infatti la gotta è una malattia autoinfiammatoria, il processo flogistico può essere spento. Il processo avrebbe portato alla liberazione di lisosomi, ma somministrando la colchicina si stabilizza questo sistema.

Domanda: perché nelle articolazioni più usurate precipita di più l'acido urico? Risposta: te lo spiego tra un secondo.

Quindi usiamo la colchicina come test collegandoci all'attacco acuto di gotta. Quando c'è questo signore che il giorno prima ha prodotto molti acidi, cosa ha fatto con quegli acidi lì? Ha improvvisamente portato la sua uricemia che può essere 8-9 mg/dl, un blocco dell'escrezione di acido urico dato dall'accumulo di fruttosio a causa della birra magari.

Queste condizioni fanno sì che questo acido urico precipiti. Se è cronico lo incapsula gradualmente, dall'altra parte tende a precipitarlo ovunque c'è danno biochimico legato allo stress. Le articolazioni nostre sono quelle più esposte ai danni perché c'è artrosi degenerativa. In genere i pazienti presentano patologia degenerativa a carico delle articolazioni. I cristalli precipitano ma questo ci dice un'altra cosa. Il signore arriva il giorno dopo con una uricemia di 7,5 mg/dl ad esempio, cos'è successo? Dopo l'attacco acuto di gotta l'uricemia può essere più bassa perché l'urato è andato a depositarsi ovunque. Dopo l'attacco però una settimana dopo, la ritroveremo ai valori iniziali come 8 o 9 mg/dl. Questi accumuli si chiamano tofi. I tofi una volta molto comuni potevano anche essere di enormi dimensioni, troveremo all'interno una sostanza lattescente granulosa che non è altro che acido urico impastato di lipoproteine.

Uno dei problemi maggiori che c'è in sanità è l'aderenza alla terapia ovvero la capacità del paziente a seguire le istruzioni del medico. Se noi non la curiamo e diventa ricorrente il paziente recidiva. Se recidiva la volta successiva potrà svilupparsi una artrite poliarticolare. Quando noi come concetto di terapia se vediamo un signore con attacco acuto di gotta quando lo facciamo passare dandogli un antinfiammatorio e la colchicina il nostro costume nel proseguire almeno con la sola colchicina con un granulo al giorno dovrebbe durare per altri 5-6 mesi. Un altro concetto è quello che abbassare l'uricemia non vuol dire ridurre i depositi. Se noi abbassiamo l'uricemia in questo signore prima che i depositi se ne vadano serviranno decenni perché in verità quando avremo un attacco di gotta ci dev'essere almeno 100 g di acido urico depositati. Immaginiamo un farmaco che riesce a ridurre la sintesi di acido urico bloccando la xantina ossidasi come fa d'altro canto l'allopurinolo per 1/2 mg al giorno. Serve che noi teniamo l'uricemia a 3 per creare un gradiente tale per il quale l'acido urico dai depositi se ne torni nel torrente circolatorio e venga eliminato. Noi diamo l'allopurinolo ma contemporaneamente diamo la colchicina proprio perché il rischio è ancora altissimo di altri episodi acuti di gotta. Se la malattia andrà avanti avremo anche erosioni ossee, questa cosa non si vede più neanche nelle condizioni di insufficienza renale. Una volta il problema maggiore era l'insufficienza renale.

Come si fa la diagnosi in certezza?

La prima esposta è la diagnosi clinica ma non comporta certezza matematica. Il quadro clinico può essere evidente, la sintomatologia, la modalità di insorgenza, la risposta alla colchicina, la risposta agli antinfiammatori sono molto suggestivi. La diagnosi in certezza va fatta con prelievo del liquido sinoviale, cosa non agevole perché il paziente soffre questa procedura nella fase acuta di gotta. Mettendolo al microscopio a luce polarizzata potremo vedere i cristalli di acido urico che sono molto evidenti e diversi dal pirofosfato. Troveremo anche un leucocita neutrofilo che si è fagocitato uno di questi aghetti. Questo scatenerà tutta una serie di eventi che sono quelli dell'autoimmunità, che sono quelli dei processi autoinfiammatori. La fagocitosi scatenerà tutta quella serie di eventi biochimici visti prima con abbonante liberazione di IL1 e IL6. È stato tentato di commercializzare una terapia basata su un anticorpo contro IL1 o contro il recettore, oppure con l'anti IL6 che sono in grado di bloccare l'attacco acuto di gotta, interessanti dal punto di vista patologico ma costosissimi. La colchicina costa solo pochi centesimi ed è più semplice. Il cristallo precipita, arrivano i neutrofili e questi scatenano gli eventi tipici degli eventi autoinfiammatori.

PSEUDOGOTTA

C'è un'altra malattia che assomiglia molto come espressione clinica alla gotta tale da chiamarla pseudogotta. La pseudogotta è una malattia comune.

Come la gotta è dovuta ad una uricemia elevata, nel caso della pseudogotta sono le calcificazioni delle strutture articolari in particolare delle cartilagini a liberare cristalli. Nell'artrosi vi ricordate, c'era come esito appunto le calcificazioni ectopiche come nella periartrite. Ci sono delle persone che hanno una particolare tendenza a calcificare queste strutture; in alcune malattie come ad esempio l'*(incomprensibile)* primitivo, morbo di Wilson (accumulo di rame).

Nel 90% dei casi non c'è una patologia alle spalle ma sicuramente c'è una predisposizione genetica. Il fattore di rischio maggiore di queste calcificazioni è l'età.

La sede più colpita sono le grosse articolazioni diversamente da quant'è la gotta.

La forma più tipica è al ginocchio e ai polsi; le calcificazioni si accumulano, possono sporgere. Sono ben visibili radiologicamente. (Mostra esempio di menisco, cartilagine ialina).

Cosa accade in questi casi? Il paziente che è tipicamente un anziano che ha una artrosi diffusa si sveglia la mattina con un forte dolore con tumefazione, dolore violento. Il dolore forse è percepito meno violentemente perché fa uso di antinfiammatori, l'articolazione può essere già artrosica. Spesso quando andiamo ad estrarre il liquido troveremo sangue. Quando fate un artrocentesi potrete anche sbagliarci perché magari si prende un piccolo vaso ma in questo caso sarebbe solo striato di sangue.

Quali sono i cristalli? I cristalli sono in genere pirofosfato di calcio, idrossiapatite, raramente la buscite ecc. Può essere espressione per esempio di una periartrite acuta della spalla. Una persona ha già una calcificazione sulle strutture periarticolari che a causa dell'effetto traumatico va in fase gessosa. Entrano delle sostanze acide che le trasformano in gesso. Questo è estremamente irritante e quindi per un certo periodo avremo un processo flogistico molto grave con tumefazione.

Quando l'artrosi è flogistica non è da escludere la presenza di una componente pseudogottosa. perché è importante saperlo? perché basta dare l'antinfiammatorio per un po', ad esempio la colchicina in seguito a manifestazioni acute e ricorrenti e con presenza di calcificazioni. Blocca episodi ricorrenti nell'80% dei casi, con un rapporto rischi benefici molto favorevole. L'emocromatosi può essere un'altra causa, esiste proprio una forma di degenerazione articolare legata all'emocromatosi.

Domanda: a proposito delle malattie autoinfiammatorie, tra un attacco e l'altro una spia potrebbe essere la ferritina, aumentata o diminuita?

Risposta: la ferritina è sostanzialmente elevata, è un marker diagnostico. Non c'è purtroppo in tutte le autoinfiammatorie; nella febbre mediterranea c'è, c'è nelle TRAPS, c'è (.....?). La ragione metabolica è che quelle citochine prodotte sono in grado di favorire lo stato di anemia che in tutto e per tutto assomiglia ad una anemia sideropenica. Gli eritrociti proliferano ma rimangono piccoli e con scarso contenuto in ferro. In questo caso parliamo di anemia sideropeniche.

Domanda: Come mai si trova del sangue nel liquido sinoviale?

Risposta: Perché lo stato flogistico è talmente importante che determina stravasamento anche di eritrociti.

(Purtroppo la registrazione nell'ultima parte è molto disturbata, non riesco a riportare l'ultima considerazione del prof. ndr)